

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年1月5日 (05.01.2006)

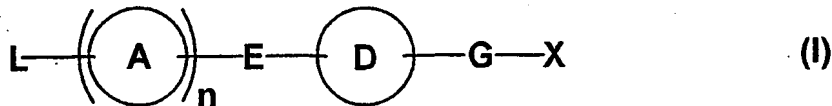
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/001463 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 217/60
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/011872
- (22) 国際出願日: 2005年6月22日 (22.06.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-185651 2004年6月23日 (23.06.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 市下 広 (HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 中出 眞嗣 (NAKADE, Shinji) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台17番地2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOUND HAVING S1P RECEPTOR BINDING POTENCY AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: S1P受容体結合能を有する化合物およびその用途



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I); their salts, N-oxides and solvates; prodrugs thereof; and medicines comprising these. (I) [wherein each of the ring A and ring D is a substituted or unsubstituted cyclic group; each of E and G is a bonding group or a spacer whose main chain has 1 to 8 atoms; L is a hydrogen atom or substituent; X is a substituted or unsubstituted amino or substituted or unsubstituted heterocycle containing at least one nitrogen atom; and n is 0 to 3 with the proviso that when n is ≥ 2 , multiple rings A may be identical with or different from each other]. The compounds of the general formula (I) have S1P receptor (especially EDG-1 and/or EDG-6) binding potency and are useful in the prevention and/or therapy for transplant rejection, autoimmune diseases, allergic disorders, etc.

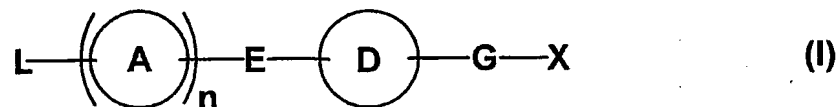
[続葉有]

WO 2006/001463 A1



(57) 要約:

一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、ならびにそれらを含む製剤。



〔式中、環A、環Dは置換基を有していてもよい環状基、E、Gは結合手、主鎖の原子数1～8のスペーサー、Lは水素原子、置換基、Xは置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環、nは0～3を表し、nが2以上のとき複数の環Aは同じでも異なってもよい。〕

一般式 (I) で示される化合物はS1P受容体（特にEDG-1および/またはEDG-6）結合能を有し、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および/または治療に有用である。

明 細 書

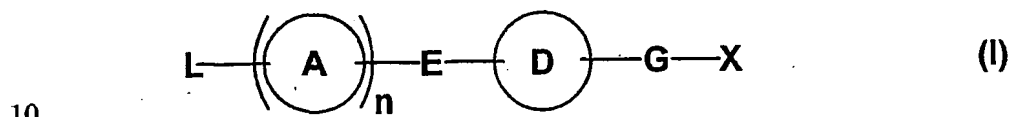
S 1 P 受容体結合能を有する化合物およびその用途

5 技術分野

本発明は、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸受容体結合能を有する化合物およびそれらを有効成分とする医薬に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



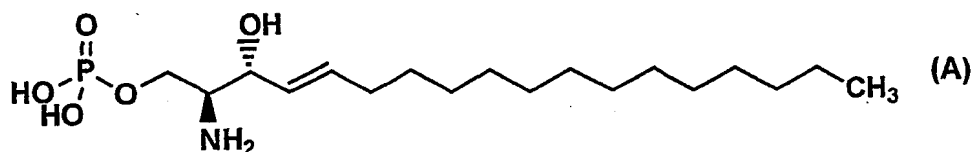
(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、および

15 (2) 前記一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

構造式を式 (A) に示すスフィンゴシン-1-リン酸 (以下、S 1 P と略記) は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィン
20 ゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッ
センジャーとして働くことが提唱されている (バイオケミカル・ファーマコ
ロジー (Biochem. Pharm.), 58, 201 (1999))。



S1Pの受容体としては、Gタンパク共役型受容体のEDG-1とその類縁分子であるEDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8（それぞれS1P₁、S1P₃、S1P₂、S1P₄、およびS1P₅とも命名されている。）が知られており、これらは、リゾホスファチジン酸（LPA）受容体であるEDG-2、EDG-4およびEDG-7とあわせてEDGファミリーと呼ばれている。S1P受容体はS1Pと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパクを介して細胞内にシグナルを伝える。S1P受容体に結合しうるGタンパクとしてはG_s、G_i、G_q、G_{12/13}等が知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞増殖抑制作用、細胞遊走作用、細胞遊走抑制作用等の応答に関与すると考えられている。

S1Pの生物学的作用として、インビトロ（*in vitro*）実験では平滑筋細胞やガン細胞の運動抑制作用、血小板凝集作用、細胞遊走促進作用、細胞遊走抑制作用等が、またインビボ（*in vivo*）実験では血圧調節作用、血管新生促進作用、腎血流減少作用、肺線維化抑制作用、リンパ球のリンパ器官へのホーミング促進作用等が知られている。このような様々な生理作用は、細胞膜に存在するS1P受容体を介して起こると考えられているが、実際にS1P受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは、一部を除いてほとんど明らかにされていなかった。

近年、EDG-1のノックアウトマウスの研究から、S1Pの血管新生作用がEDG-1を介している可能性が強く示唆された（*J. Clin. Invest.*, **106**, 951 (2000)）。したがって、EDG-1アゴニストは血管形成不全からくる疾患の治療薬として用いられる可能性がある。例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤あるいは敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、各種臓器の虚血性異常および血液透過性亢進異常に伴う各種浮腫性疾患、例えば、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不

全、胸膜炎、DIC (Disseminated intravascular coagulation : 汎発性血管内凝固症)、多臓器不全等の予防および／または治療薬として利用できる。

また、血管形成と骨形成とが密接に関連していることから骨代謝異常、例えば、骨粗しょう症等の治療薬としても利用できる。また、ノックアウトマウス

5 スの研究からEDG-1が血管平滑筋の遊走を抑制する可能性もあることが示唆されているので、EDG-1アゴニストは動脈硬化の予防および／または治療薬としても利用できる。また、角膜、皮膚、消化器等の創傷治癒の亢進薬、例えば、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病の予防および／

10 または治療薬としても利用できる。その他、各種臓器移植に伴う術前、術後および／または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器の生着促進薬としても利用できる。

また、S1Pがマウスブレオマイシン惹起肺線維症に有効性を示すことが分かっている (WO01/03739号パンフレット参照)、各臓器の線維化による疾患、例えば、線維症 (例えば、肺線維症、肝線維症等)、間質性肺炎、

15 慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症の予防および／または治療薬として利用できる。

また、S1Pは、EDG-3を介し、膵β細胞からのインスリンの分泌を促進する作用を有すること、ならびにS1PがEDG-1を介し、グルカゴン依存性インスリン分泌を抑制するということが報告されており (例えば、

20 エンドクラインジャーナル (Endocrine Journal) , 47(3), 261 (2000)およびダイアビティス (Diabetes) , 52, 1986 (2003)参照)、EDG-1アゴニストは糖代謝改善剤、インスリン分泌促進剤、膵細胞保護剤として糖尿病の予防および／または治療薬として利用できる可能性がある。

一方、EDG-6は、脾臓、白血球、リンパ腺、胸腺、骨髄、肺等のリンパ系および造血系の細胞および組織に局在して強く発現しており、炎症過程

25 あるいは免疫系におけるS1Pの作用に深く関わっている可能性が示唆され

た (バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications) , 268, 583 (2000)) 。

また、EDG-6 ポリペプチドあるいはそのホモログが、EDG-1 と同様に免疫調節作用、抗炎症作用等に関与する可能性があり、それらが、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎等)、喘息、炎症性疾患、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍 (ガン等)、白血病、動脈硬化、多臓器不全、虚血後再灌流障害等の組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の治療に利用できる可能性が知られている。

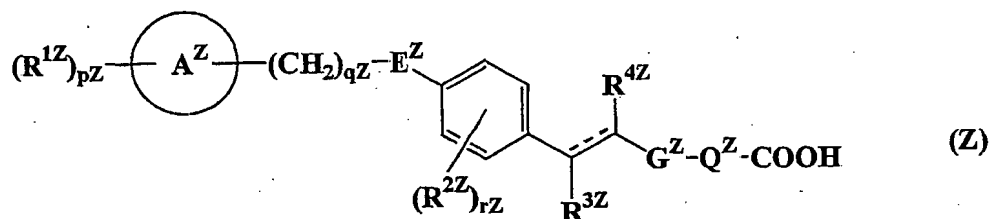
これらのことより、EDG-1 および/または EDG-6 に作用する薬剤は、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バジュー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、脳卒中、虚血後再灌流障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、胸膜炎、DIC、多臓器不全等の各種臓器の虚血性異常および血液透過性亢進異常に伴う浮腫性疾患、とこずれ、火傷、外傷性傷害、炎症性腸疾患、遺伝病、骨粗しょう症、動脈硬化、線維症 (例えば、肺線維症、肝線維症等)、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症、糖尿病、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、自己免疫性糖尿病等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー等)、喘息、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍 (ガン等)、白血病、その他組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および/または治療薬として有用であると考えられる。またこれらの薬剤は、各種臓器、組織および/または細胞の移植に伴う術前、術後および/または予後の血管賦活

薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器、組織および／または細胞の生着促進薬としても有用であると考えられる。

近年、EDG-3よりもEDG-1に少なくとも20倍以上選択的に結合するEDG-1アゴニストが免疫異常疾患に有効であることが報告された（

5 WO03/061567号パンフレット参照）。

一方、一般式（Z）



（式中、 R^{1Z} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 A^Z 環はC5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表し、 E^Z は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NR}^{6Z}-$ を表し（基中、 R^{6Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表す。）、 R^{2Z} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 R^{3Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表し、 R^{4Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表すか、 R^{2Z} と R^{4Z} は一緒になって $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、 G^Z は $-\text{CONR}^{7Z}-$ 、 $-\text{NR}^{7Z}\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{7Z}-$ 、 $-\text{NR}^{7Z}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{7Z}-$ または $-\text{NR}^{7Z}\text{CH}_2-$ を表し（基中、 R^{7Z} は水素原子、C1～8アルキル基等を表す。）、 Q^Z はC1～4アルキレン基等を表し、 p^Z は0または1～5の整数を表し、 q^Z は4～6の整数を表し、 r^Z は0または1～4の整数を表し、 $==$ は一重結合または二重結合を表す。）

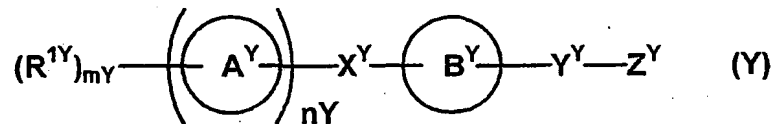
10 示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩がEDG-1アゴニストとして有用であることが開示されている（

15

20

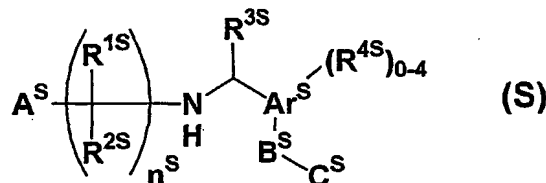
WO02/092068号パンフレット参照)。

また、一般式 (Y)



- [式中、環 A^Y は環状基を表し、環 B^Y はさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、 X^Y は結合手またはスペーサーの原子1つが環 B^Y の置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、 Y^Y は結合手またはスペーサーの原子1つが環 B^Y の置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～10のスペーサーを表し、 Z^Y は、保護されていてもよい酸性基を表し、 nY は0または1を表し、 nY が0の場合、 mY は1を表し、かつ R^{1Y} は水素原子または置換基を表し、 nY が1の場合、 mY は0または1～7の整数を表し、かつ R^{1Y} は置換基 (mY が2以上のとき複数の R^{1Y} は同じでも異なってもよい。)を表すものとする。]で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグがS1P受容体結合能を有することが開示されている (WO2005/020882号パンフレット参照)。

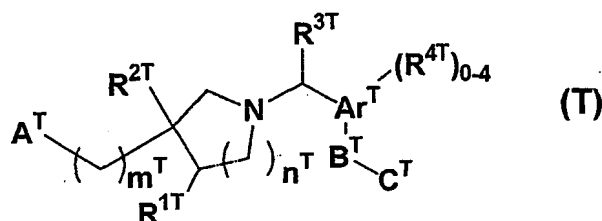
また、一般式 (S)



- [式中、 Ar^S はフェニル基またはナフチル基を表し、 A^S はカルボキシル基等を表し、 n^S は2、3または4を表し、 R^{1S} および R^{2S} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～6アルキル基または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^{3S} は水素原子、また

- は1～3個のヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、それぞれのR^{4s}は独立してヒドロキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基等を表し、C^sはC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェニル基等を表すかまたは存在しないものとし、B^sはフェニル基、C5～16アルキル基等を表す（必要な部分のみ抜粋）。]

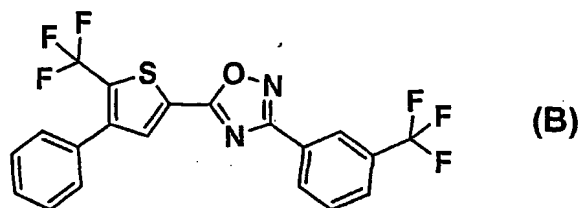
で示される化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物、および一般式 (T)



- [式中、Ar^Tはフェニル基またはナフチル基を表し、A^Tはカルボキシル基等を表し、m^Tは0または1を表し、n^Tは0または1を表し、R^{1T}およびR^{2T}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基またはフェニル基等を表し、R^{3T}は水素原子、またはヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基等を表し、それぞれのR^{4T}はハロゲン原子、C1～4アルキル基またはC1～3アルコキシ基等を表し、C^TはC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェニル基等を表すかまたは存在しないものとし、B^Tはフェニル基、C5～16アルキル基等を表す（必要な部分のみ抜粋）。]

- で示される化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物がEDG-1アゴニストとして有用であることが開示されている（WO03/062248号およびWO03/062252号パンフレット参照）。

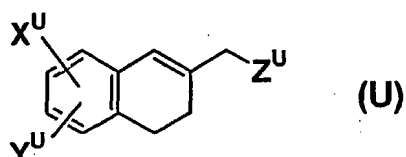
さらに、一般式 (B)



で示される化合物がEDG-1選択的アゴニストであることが知られている
(ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)
, 279, 13839 (2004)参照)。

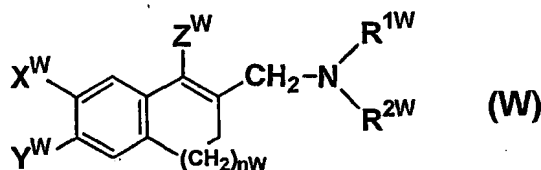
- 5 その他にも、EDG-1アゴニスト活性を有する種々の化合物が開示されている (WO03/062392号およびWO04/009816号パンフレット参照)。

また、ジヒドロナフタレン骨格を有する化合物として、一般式 (U)



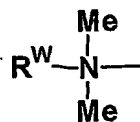
- [式中、 X^U および Y^U はそれぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、炭素数4以下のアルキル基、または炭素数4以下のアルコキシ基を表し、 Z^U は2級または3級アミンを表す (必要な部分のみ抜粋)。]
10 で示される化合物が鎮痛剤またはトランキライザーとして有用であることが開示されている (US4022791号明細書参照)。

同様に、一般式 (W)



15

[式中、 X^W および Y^W の一方は水素原子を表し、他方は次の基

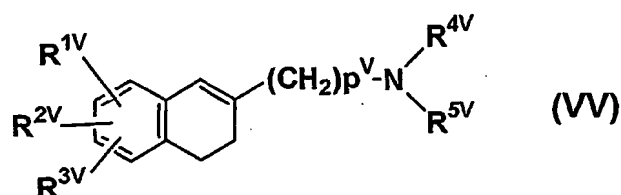


(但し R^W は水素原子、メチル基またはエチル基である。)

を表し、 Z^w は水素原子またはC 1～4アルキル基等を表し、 R^{1w} および R^{2w} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表すかまたは R^{1w} および R^{2w} は隣接する窒素原子と一緒に任意に置換された複素環式基を表し、 n^w は0または1を表す（必要な部分のみ抜粋）。]

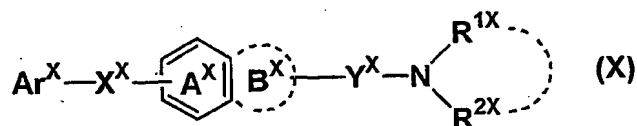
5. で示される有機アミン化合物、この立体異性体またはそれらの酸付加塩を含有してなる殺菌組成物が開示されている（特開昭61-291576号明細書参照）。

また、一般式 (VV)



10. [式中、 R^{1v} および R^{2v} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基等を表すかあるいは R^{1v} および R^{2v} は一緒になってエチレンオキシ、トリメチレン等を形成し、 R^{3v} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基等を表し、 R^{4v} は水素原子、アルキル基、アシル基等を表し、 R^{5v} はシクロアルキル基を表し、 p^v は2～6の整数を表す（必要な部分のみ抜粋）。]
15. で示されるN-シクロアルキル- $[\omega-(3,4\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル})\text{アルキル}]$ アミン誘導体が頻尿・尿失禁治療薬として有用であることが開示されている（特開平10-120632号明細書参照）。

さらに、一般式 (X)



20. [式中、 Ar^x は環集合芳香族基または縮合芳香族基、 X^x は (i) 結合手、(ii) -S-、(iii) オキソ基およびC 1～6アルキル基から選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいC 1～6アルキレン基等、(iv) -CO-O-、

または (v) $-(CH_2)_p-X^{1X}-$ 等を表し、 Y^X は2価のC 1～6脂肪族炭化水素基を表し、 R^{1X} および R^{2X} は水素原子または低級アルキル基、または R^{1X} と R^{2X} は含窒素複素環を形成し、 A^X 環はベンゼン環、 B^X 環は4～8員環を表す（必要な部分のみ抜粋）。]

- 5 で示されるアミン化合物がアミロイドβ蛋白産生・分泌阻害剤として有用であることが開示されている（WO98/038156号パンフレット参照）。

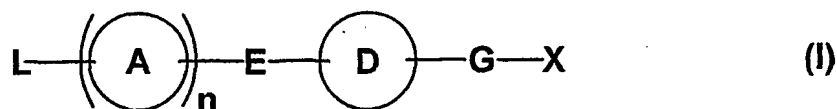
発明の開示

- 免疫抑制剤は、炎症性疾患、アレルギー疾患および移植に対する拒絶反応
10 の予防および治療に有用である。しかしながら、現在多く用いられている免疫抑制剤は、かなりの頻度で重篤な副作用が発現することが知られている。そこで、副作用の少ない、安全でかつ高い免疫抑制効果を示す薬剤が非常に切望されている。

- 本発明者らは、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（S 1 P）
15 受容体調節剤について鋭意研究を行っていたところ、意外にも一般式（I）で示される本発明化合物が、S 1 P受容体（特に、EDG-1および／またはEDG-6）に対して強い結合能を有することを見出した。さらにこれら本発明化合物が、インビボ実験において末梢血中のリンパ球の二次リンパ組織へのホーミングを促進し、免疫抑制作用を有することもあわせて見出した。
20 また驚くべきことにこれらの本発明化合物は、動物モデルにおいて副作用が少なく安全であることも見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

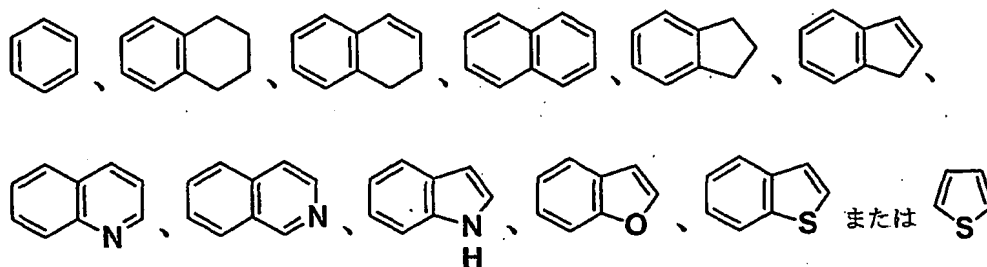
1. 一般式（I）



- 25 [式中、環Aおよび環Dはそれぞれ独立して、さらに置換基を有していても

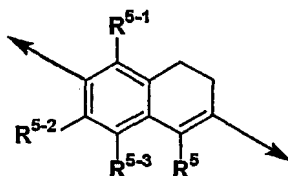
- よい環状基を表し、EおよびGはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Lは水素原子または置換基を表し、Xは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環を表し、nは0または1～3の整数を表し、かつnが2以上のとき複数の環Aは同じでも異なってもよい。]

- 5 示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、
2. 環Aが、置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環である前記1記載の化合物、
- 10 3. 環Aが、置換基を有していてもよいベンゼン、オキサジアゾールまたはシクロヘキサン環である前記2記載の化合物、
4. 環Dが、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環である前記1記載の化合物、
- 15 5. 環Dが、置換基を有していてもよい



- 20 である前記4記載の化合物、
6. 環Dが、置換基を有していてもよいベンゼン、ジヒドロナフタレンまたはナフタレン環である前記5記載の化合物、

7. 環Dが



〔式中、 R^5 、 R^{5-1} 、 R^{5-2} および R^{5-3} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、またはC1～8アルキル基を表し、右向き矢印は、Gと結合するものとする。〕

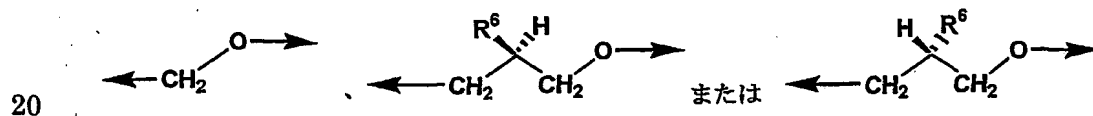
である前記6記載の化合物、

8. Eが、(1) 置換されていてもよいC1～8アルキレン基、(2) 置換されていてもよいC2～8アルケニレン基、(3) 酸素原子、(4) 酸化されていてもよい硫黄原子または(5) 置換されていてもよい窒素原子から選ばれる1～8個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～8のスペーサーである前記1記載の化合物、

9. Eが、「—(置換されていてもよいC1～7アルキレン基)—(酸素原子)—」(ただし酸素原子が環Dと結合するものとする。)である前記8記載の化合物、

10. Eが、「—(置換されていてもよいC1～3アルキレン基)—(酸素原子)—」(ただし酸素原子が環Dと結合するものとする。)であって、かつnが1である前記9記載の化合物、

11. Eが表す「—(置換されていてもよいC1～3アルキレン基)—(酸素原子)—」が、



〔式中、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、C1～8アルキル基、または保護されていてもよい水酸基で置換されたC1～8アルキル基を表し、 \cdots は、 α 配置に結

合していることを表し、 \diagup は、 β 配置に結合していることを表し、右向き矢印は、環Dと結合するものとする。]

である前記10記載の化合物、

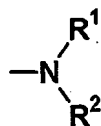
12. R^6 がメチル基である前記11記載の化合物、

5 13. Gが、主鎖の原子数1~4のスペーサーである前記1記載の化合物、

14. Gが、置換されていてもよいC1~3アルキレン基、置換されていてもよいC2~3アルケニレン基または置換されていてもよいC2~3アルキニレン基である前記13記載の化合物、

15. Xが

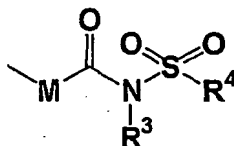
10



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表す。]

である前記1記載の化合物、

16. R^1 が



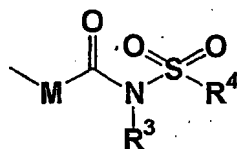
15 [式中、Mは結合手または置換されていてもよいC1~4アルキレン基を表し、 R^3 は水素原子または置換基を表し、 R^4 は置換基を表す。]

である前記15記載の化合物、

17. Xが、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環である前記1記載の化合物、

20 18. Xが、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む4~8員の単環式複素環である前記17記載の化合物、

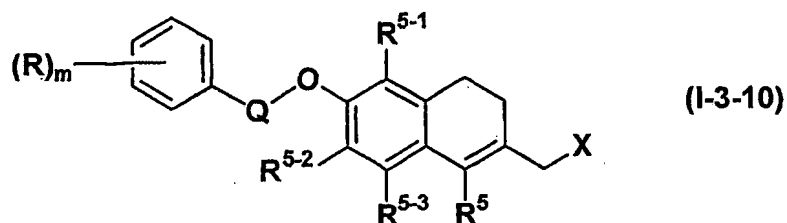
19. Xの置換基が



[式中、すべての記号は前記 16 記載と同じ意味を表す。]

である前記 17 記載の化合物、

20. 一般式 (I-3-10)



5

[式中、Rは置換基を表し、mは0または1～5の整数を表し、mが2以上のとき、複数のRは同じでも異なってもよく、Qは置換されていてもよいC1～3アルキレン基を表し、その他の記号は前記1および7記載と同じ意味を表す。]

10 示される化合物である前記 1 記載の化合物、

21. Rが、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、または置換基を有していてもよいC1～8アルコキシ基である前記 20 記載の化合物、

22. R⁵が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、またはC1～8アルキル基である前記 20 記載の化合物、

15

23. N-({6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)エタンアミン、N-(3-{[(6-{[(2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロピル]オキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ}プロパノイル)メタンスルホンアミド、N-(3-{[(6-{[(2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロピル]オキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ}

20

- プロパノイル) - 3, 5-ジメチル-4-イソキサゾールスルホンアミド、
 N- [(6- { [(2S) - 3- (4-フルオロフェニル) - 2-メチルプロ
 ピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メ
 チル] エタンアミン、N- ({6- [3- (4-フルオロフェニル) - 2-
 5 メチルプロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}
 メチル) エタンアミン、N- ({1- [(1-クロロ-6- { [(2S) -
 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 3, 4-ジ
 ヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル} カルボニル) メ
 タンスルホンアミド、N- ({1- [(1-クロロ-6- { [(2S) - 3
 10 - (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 3, 4-ジヒ
 ドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル} カルボニル) - 2,
 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド、N- ({1- [(1-クロロ-6
 - { [(2S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキ
 シ} - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル}
 15 カルボニル) - 3, 5-ジメチル-4-イソキサゾールスルホンアミド、1
 - {6+ [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] - 1-メチ
 ル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} -N, N-ジメチルメタンアミ
 ン、[1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ]
 - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) - 3-アゼ
 20 チジニル] メタノール、1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベ
 ンジル) オキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メ
 チル) - 4- (2-ピリジニル) ピペラジン、2- [4- ({6- [(4-
 イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒ
 ドロ-2-ナフタレニル} メチル) - 1-ピペラジニル] ピリミジン、また
 25 は2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ]
 - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) - 1-ピペ

- ラジニル] ピラジンである前記 1 記載の化合物、
24. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
- 5 25. S1P 受容体結合剤、免疫抑制剤および/またはリンパ球減少作用剤である前記 24 記載の医薬組成物、
26. S1P 受容体結合剤が、EDG-1 作動剤および/または EDG-6 作動剤である前記 25 記載の医薬組成物、
27. EDG-1 および/または EDG-6 介在性疾患の予防および/または
- 10 は治療剤である前記 24 記載の医薬組成物、
28. EDG-1 および/または EDG-6 介在性疾患が、臓器、組織および/または細胞の移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、喘息、多臓器不全、虚血後再灌流障害、悪性腫瘍、肺線維症および/または肝線維症である前記 27 記載の医薬組成物、
- 15 29. 臓器、組織および/または細胞の移植に対する拒絶反応が、腎臓、肝臓、心臓、肺、皮膚、角膜、血管、腱、骨、骨髓細胞、神経細胞および/または膵島細胞の移植に対する拒絶反応であり、自己免疫性疾患が全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病および/または膠原病であり、アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎、花粉症および/または食物アレルギーである前記 28 記載の医薬組成物、
- 20 30. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T 細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、
- 25 抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬、

31. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする該哺乳動物におけるEDG-1および/またはEDG-6介在性疾患の予防および/または治療方法、免疫抑制方法および/またはリンパ球減少方法、

32. EDG-1および/またはEDG-6介在性疾患の予防および/または治療剤、免疫抑制剤および/またはリンパ球減少作用剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、および

10 33. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法に関する。

本明細書中、S1Pとは、スフィンゴシン-1-リン酸((2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸)を表す。また、EDGとは、Endothelial Differentiation Geneを表し、EDG-1からEDG-8までを総称していう。そのうちEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8(別にそれぞれS1P₁、S1P₃、S1P₂、S1P₄、およびS1P₅と命名されている)をS1P受容体という。

15

本明細書中、受容体結合薬・結合剤としては、アゴニスト(作動薬・作動剤)、アンタゴニスト(拮抗薬・拮抗剤)およびインバースアゴニストが挙げられ、アゴニストには、フルアゴニストおよびパーシャルアゴニストが含まれる。

20

本発明中、S1P受容体結合薬・結合剤としては、EDG-6アゴニスト活性を有していてもよいEDG-1アゴニスト(作動薬・作動剤)および/またはEDG-1アゴニスト活性を有していてもよいEDG-6アゴニスト(作動薬・作動剤)が好ましい。

25

- 本明細書中、EDG-1 介在性疾患とは、その発症、増悪、治癒等に EDG-1 が関与すると考えられる疾患を表し、例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、脳卒中、虚血後再灌流障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、胸膜炎、DIC (Disseminated intravascular coagulation : 汎発性血管内凝固症)、多臓器不全等の各種臓器の虚血性異常および血液透過性亢進異常に伴う浮腫性疾患、とこずれ、火傷、外傷性傷害、炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等)、遺伝病、骨粗しょう症、動脈硬化、線維症 (例えば、肺線維症、肝線維症等)、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症または糖尿病等が挙げられる。また EDG-1 は各種臓器、組織および/または細胞の移植に伴う術前、術後および/または予後の血管賦活、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器、組織および/または細胞の生着促進にも関与している。
- 15 本明細書中、EDG-6 介在性疾患とは、その発症、増悪、治癒等に EDG-6 が関与すると考えられる疾患を表し、例えば、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー等)、喘息、炎症性疾患、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍 (ガン等)、白血病、動脈硬化、多臓器不全、虚血後再灌流障害等の組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等が挙げられる。

本明細書中でいう拒絶反応には、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を含む。

- 本明細書中、移植片とは、移植臓器 (例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等)、移植組織 (例えば、皮膚 (例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等)、角膜、血管、腱、骨、胎児組織等)、
- 25

または移植細胞（例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、膵島細胞、その一部であるランゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等）を表す。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚、角膜、血管、腱、骨が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、神経細胞、膵島細胞が挙げられる。

本明細書中、自己免疫性疾患とは、例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、ベーチェット病、膠原病、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病（例えば、I型糖尿病等）、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および橋本病等をいう。

本明細書中、アレルギー性疾患とは、例えば、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎、花粉症、食物アレルギー等をいう。アレルギー性疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギーが挙げられる。

本明細書中、免疫抑制剤とは、おもに移植に対する拒絶反応の予防および／または治療の目的に用いられる薬剤をいう。このような薬剤としては、例えば、代謝拮抗剤、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬（T細胞機能抑制薬）、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制に用いる抗体、その他の拒絶反応治療剤等が用いられる。これらは自己免疫性疾患に対しても臨床使用される。

本明細書中、リンパ球減少作用剤とは、末梢血中のリンパ球の減少、循環リンパ球の減少、リンパ球の浸潤量の減少、リンパ球の二次リンパ系組織へのホーミング促進、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制、リンパ球の核酸合成経路（ピリミジン代謝系およびプリン代謝系）の酵素阻害等の作

用を有する薬剤を意味する。

本明細書中、二次リンパ系組織とは、リンパ節、パイエル板（腸管リンパ組織）、脾臓等をいう。

本明細書中、二次リンパ系組織へのホーミング促進作用とは、リンパ球が
5 二次リンパ系組織へ移行するのを促進すること、リンパ球の二次リンパ系組織への隔離を増強すること、リンパ球が二次リンパ系組織中に保持されるのを延長すること等をいい、これらにより炎症部位や拒絶反応が起きている部位等からリンパ球を減少させることができ、さらには、ガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用も期待できる。ここでガンの治療時における末梢
10 血リンパ球保護作用とは、ガンの治療（特に化学療法、放射線療法等）時に末梢血中のリンパ球をあらかじめ二次リンパ系組織へホーミングさせておくこと等によって、リンパ球を保護する作用をいう。本作用には移植前の抗ガン剤の大量投与時におけるリンパ球保護作用も含む。抗ガン剤を用いた化学療法等によるガンの治療時には、造血細胞の機能低下等の強い副作用がおこ
15 り易感染性になること等が知られているが、本作用によりこれらの副作用を軽減することができる。

本明細書中、免疫抑制剤の使用に伴う副作用とは、腎障害、肝障害、感染症、リンパ腫、徐脈または高血圧等の循環器系障害、下痢、嘔吐、脱毛、多毛、高脂血症、呼吸器系障害、中枢神経系障害または臓器重量への影響等を
20 いう。

本明細書中、環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」とは、「炭素環」または「複素環」を表す。

前記「炭素環」とは、例えば「C3～15の炭素環」を表す。「C3～15の炭素環」には、「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」および
25 「C3～15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」等が含まれる。「C3～15の単環、二環または三環式炭素環」とは、シク

ロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、
5 シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6、
7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、
10 ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。「C3~15のスピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環」とは、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ
15 [2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

前記「複素環」とは、例えば「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子
20 および/または1個の硫黄原子を含む3~15員の複素環」を表す。「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~15員の複素環」には、「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式複素環」および「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1
25 個の硫黄原子を含む3~15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が含まれる。「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原

- 子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」とは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントレン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、

オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ
ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピ
ン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テ
トラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジ
5 ヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオ
キサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソ
オキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジ
ヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイ
ソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒド
10 ロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒ
ドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テト
ラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジ
ン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサ
ゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パー
15 ヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジア
ゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、
ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、
テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、
テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チ
20 オモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン
ゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒド
ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフ
エン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、
ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト
25 ラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒ
ドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラ

- ヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ
 ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ
 トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、
 テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ
 5 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ
 ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ
 ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン
 ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、
 パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベ
 10 ンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、
 ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオ
 キサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒド
 ロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒド
 ロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テ
 15 トラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ
 ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサ
 ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロメ
 ン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。「1
 ～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含
 20 む3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」
 とは、アザスピロ[4.4]ノナン、オキサザスピロ[4.4]ノナン、オ
 キサアザスピロ[2.5]オクタン、アザスピロ[4.5]デカン、1,3,
 8-トリアザスピロ[4.5]デカン、2,7-ジアザスピロ[4.5]デ
 カン、1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン、オキサザスピロ
 25 [4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、アザビシクロ[2.
 2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザビシクロ[

3. 2. 1] オクタン (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン環等)、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等)、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン (5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン環等) 環等が挙げられる。

- 5 本明細書中、環Aで表される「置換基を有していてもよいC3~10の単環または二環式炭素環」における「C3~10の単環または二環式炭素環」とは、前記した「C3~15の単環、二環または三環式炭素環」のうちC3~10の単環または二環式のものを表し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン環等が挙げられる。
- 10
- 15

- 本明細書中、環Aで表される「置換基を有していてもよい1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~10員の単環または二環式複素環」における「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~10員の単環または二環式複素環」とは、前記した「1~5個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または三環式複素環」のうち3~10員の単環または二環式のものを表し、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、プリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、
- 20
- 25

- オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、
- 5 イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、
- 10 テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド
- 15 ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピ
- 20 ラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、
- 25 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、

- テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア
5 ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド
10 ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ
ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾ
チオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフ
エン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト
15 ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、
テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ
20 トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒ
ドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジ
ヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベン
ゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、
パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、
25 ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベ
ンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、環Dで表される「置換基を有していてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環」における「C 3～15の単環、二環または三環式炭素環」とは、前記した「C 3～15の単環、二環または三環式炭素環」と同じ意味を表す。

- 5 本明細書中、環Dで表される「置換基を有していてもよい1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」における「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」とは、前記した「1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」と同じ意味を表す。

- 本明細書中、Xで表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」における「少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」とは、例えば「1個の窒素原子を含み、さらに1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい、3～15員の複素環」を表す。「1個の窒素原子を含み、さらに1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい、3～15員の複素環」には、「1個の窒素原子を含み、さらに1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい、3～15員の単環、二環または三環式複素環」および「1個の窒素原子を含み、さらに1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい、3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」等が含まれる。「1個の窒素原子を含み、さらに1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい、3～15員の単環、二環または三環式複素環」とは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アゼピン、ジア

- ゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、
- 5 インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド
- 10 ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリ
- 15 ジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサ
- 20 サジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチア
- 25 ゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モル

- ホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジ
ヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラ
ヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒド
ロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒ
5 ドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒ
ドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テト
ラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テ
トラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジ
ン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、
10 ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、
ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベ
ンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾー
ル、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒド
ロベンゾアゼピン (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼ
15 ピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン等)、ジ
ヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾ
オキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、
テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、
テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラピリドナフチリジ
20 ン、テトラヒドロ-β-カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサ
ヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒ
ドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロ
アゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリダゼピン、ヘキサヒドロピ
ラゾロピリダゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジ
25 ノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノイン
ドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノイ

ンドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノ
 リジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチア
 ゼピノインドール環等が挙げられる。「1個の窒素原子を含み、さらに1～
 4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含ん
 5 でいてもよい、3～15員のスピロ結合した二環式複素環および架橋した二
 環式複素環」とは、アザスピロ[4.4]ノナン、オキサザスピロ[4.4]
]ノナン、オキサアザスピロ[2.5]オクタン、アザスピロ[4.5]デ
 カン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、2,7-ジアザスピ
 ロ[4.5]デカン、1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン、
 10 オキサザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、アザ
 ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、
 アザビシクロ[3.2.1]オクタン(8-アザビシクロ[3.2.1]オ
 クタン環等)、アザビシクロ[2.2.2]オクタン(2-アザビシクロ[
 2.2.2]オクタン環等)、アザビシクロ[2.1.1]ヘキサシ(5-
 15 アザビシクロ[2.1.1]ヘキサシ環等)環等が挙げられる。

本明細書中、Xで表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の
 窒素原子を含む4～8員の単環式複素環」における「少なくとも1個の窒素
 原子を含む4～8員の単環式複素環」とは、前記した「少なくとも1個の窒
 素原子を含む複素環」のうち4～8員の単環式のものを表し、ピロール、イ
 20 ミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、アゼチジ
 ン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、
 トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジ
 ン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラ
 ジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒ
 25 ドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒド
 ロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロア

ゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン環等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基」等における「置換基」とは、置換基であれば特に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。（１）置換されていてもよいＣ１～２０アルキル基、（２）置換されていてもよいＣ２～２０アルケニル基、（３）置換されていてもよいＣ２～２０アルキニル基、（４）置換されていてもよいＣ１～２０アルキリデン基、（５）置換されていてもよい環状基、（６）オキシ基、（７）水酸基、（８）置換されていてもよいＣ１～２０アルキルオキシ基、（９）置換されていてもよいＣ２～２０アルケニルオキシ基、（１０）置換されていてもよいＣ２～２０アルキニルオキシ基、（１１）置換されていてもよい環状

- 基で保護された水酸基、(12) 置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、(13) チオキソ基、(14) メルカプト基、(15) 置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、(16) 置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、(17) 置換されていてもよいC2～20アルキ
- 5 ニルチオ基、(18) 置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、(19) 置換されていてもよいC1～20アルキルスルフィニル基、(20) 置換されていてもよいC2～20アルケニルスルフィニル基、(21) 置換されていてもよいC2～20アルキニルスルフィニル基、(22) 置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、(23) 置換され
- 10 ていてもよいC1～20アルキルスルホニル基、(24) 置換されていてもよいC2～20アルケニルスルホニル基、(25) 置換されていてもよいC2～20アルキニルスルホニル基、(26) 置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、(27) 置換されていてもよいスルフィノ基、(28) 置換されていてもよいスルホ基、(29) 置換されていてもよいスル
- 15 ファモイル基(置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。))、(30) 置換されていてもよいカルボニル基、(31) 置換されていてもよ
- 20 いC1～20アシル基、(32) 置換されていてもよいカルバモイル基(置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。))、(33) シアノ基、
- 25 (34) 置換されていてもよいアミジノ基(置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個の酸素原子お

- よび／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい
(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置
換されていてもよい。))、(35)ニトロ基、(36)ニトロソ基、(37)置換されていてもよいイミノ基、(38)置換されていてもよいアミ
5 ノ基(置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1
～5個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5
～7員の単環複素環を形成してもよい(この複素環は、C1～8アルキル基、
水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。))、(39)
ハロゲン原子等が挙げられる。
- 10 本明細書中、上記した「置換されていてもよいC1～20アルキル基」等
における「置換基」としては、(1)C1～20アルキル基、(2)C2～
20アルケニル基、(3)C2～20アルキニル基、(4)C1～20アル
キリデン基、(5)環状基、(6)環状基で置換されたC1～20アルキル
基、(7)オキシ基、(8)水酸基、(9)C1～20アルキルオキシ基、
15 (10)C2～20アルケニルオキシ基、(11)C2～20アルキニルオ
キシ基、(12)環状基で保護された水酸基、(13)C1～20アシルオ
キシ基、(14)チオキシ基、(15)メルカプト基、(16)C1～20
アルキルチオ基、(17)C2～20アルケニルチオ基、(18)C2～20
アルキニルチオ基、(19)環状基で置換されたメルカプト基、(20)
20 C1～20アルキルスルフィニル基、(21)C2～20アルケニルスルフ
イニル基、(22)C2～20アルキニルスルフィニル基、(23)環状基
で置換されたスルフィニル基、(24)C1～20アルキルスルホニル基、
(25)C2～20アルケニルスルホニル基、(26)C2～20アルキニ
ルスルホニル基、(27)環状基で置換されたスルホニル基、(28)環状
25 基で置換されたC1～20アルキルスルホニル基、(29)スルフィノ基、
(30)スルホ基、(31)スルファモイル基、(32)C1～20アシル

- 基、(33)環状基で置換されたC1~20アシル基、(34)環状基で置換されたカルボニル基、(35)カルバモイル基、(36)シアノ基、(37)アミジノ基、(38)ニトロ基、(39)ニトロソ基、(40)イミノ基、(41)アミノ基、(42)ハロゲン原子等が挙げられ、これらは置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。

- 5 本明細書中、「C1~20アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C1~8アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、「C2~20アルケニル基」とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体である。

- 20 本明細書中、「C2~20アルキニル基」とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体である。

- 25 本明細書中、「C1~20アルキリデン基」とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデ

ン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体である。

- 5 本明細書中、「C1～20アルキルオキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、「C1～8アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C1～4アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、「C2～20アルケニルオキシ基」とは、エテニルオキシ、プロペエルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 25 本明細書中、「C2～20アルキニルオキシ基」とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、

ルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～20アルキルチオ基」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、
5 オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～20アルケニルチオ基」とは、エテニルチオ、プロ
10 ペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体である。

15 本明細書中、「C 2～20アルキニルチオ基」とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノ
20 ナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～20アルキルスルフィニル基」とは、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オ
25 クチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニ

ル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～20アルケニルスルフィニル基」とは、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニル
5 スルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニル
10 ルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～20アルキニルスルフィニル基」とは、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニル
15 スルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニル
20 ルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～20アルキルスルホニル基」とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシ
25 ルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オク

タデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～20アルケニルスルホニル基」とは、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、
5 ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニ
10 ルスルホニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～20アルキニルスルホニル基」とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、
15 ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシ
ルスルホニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～20アシル基」とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、
20 ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体である。

25 本明細書中、「C 1～20アシルオキシ基」とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオ

- キシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノ
ナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイル
オキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイ
ルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカ
5 ノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれら
の異性体である。

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」または「保護されていても
よいアミノ基」における「保護基」としては、前記した「置換されていても
よいC 1～20アルキル基」等における「置換基」と同じ意味を表す。

- 10 本明細書中、前記「環状基で置換された」等における「環状基」としては、
前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基」に
おける「環状基」と同じ意味を表す。

- 本明細書中、「環状基で保護された水酸基」における「環状基」としては、
前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基」に
15 おける「環状基」と同じ意味を表す。

本明細書中、「置換されていてもよい環状基」における「環状基」として
は、前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基
」における「環状基」と同じ意味を表す。

- 本明細書中、前記「置換されていてもよいC 1～20アルキル基」等にお
20 ける「置換基」における「環状基」としては、前記した環Aおよび環Dで表
される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」と同じ意味
を表す。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素で
ある。

- 25 本明細書中、E、GおよびMで表される「結合手」とは、間に他の原子を
介さずに直接結合することをいう。

本明細書中、EおよびGで表される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、置換されていてもよいC1～8アルキレン基、置換されていてもよいC2～8アルケニレン基、置換されていてもよいC2～8アルキニレン基、 $-CO-$ 、酸素原子($-O-$)、酸化されていてもよい硫黄原子($-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$)、置換されていてもよい窒素原子($-NH-$)、 $-$ (置換基を有していてもよい炭素環) $-$ 、 $-$ (置換基を有していてもよい複素環) $-$ 等から選ばれる1～8個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基等が挙げられる。

本明細書中、Gで表される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、置換されていてもよいC1～4アルキレン基、置換されていてもよいC2～4アルケニレン基、置換されていてもよいC2～4アルキニレン基、 $-CO-$ 、酸素原子($-O-$)、酸化されていてもよい硫黄原子($-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$)、置換されていてもよい窒素原子($-NH-$)、 $-$ (置換基を有していてもよい炭素環) $-$ 、 $-$ (置換基を有していてもよい複素環) $-$ 等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～4の二価基等が挙げられる。

本明細書中、「C1～8アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C1～7アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～4アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～3アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、「C 2～8アルケニレン基」とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～4アルケニレン基」とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、「C 2～3アルケニレン基」とは、エテニレン、プロペニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～8アルキニレン基」とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、「C 2～3アルキニレン基」とは、エチニレン、プロピニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 2～4アルキニレン基」とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体である。

- 20 本明細書中、EまたはGで表される「置換されていてもよいC 1～8アルキレン基」等における「置換基」としては、前記した「置換されていてもよいC 1～20アルキル基」等における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭素環」における「炭素環」としては、前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が表す「炭素環」と同じ意味を表す。

- 25 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」としては、前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環

状基」における「環状基」が表す「複素環」と同じ意味を表す。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭素環」または「置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」としては、前記した環Aおよび環Dで表される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、「酸化されていてもよい硫黄原子」とは、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ を表す。

本明細書中、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよい環状基」等における「置換基」と同じ意味を表すが、カルボキシル基、またはカルボキシル基で置換された置換基は表さないものとする。

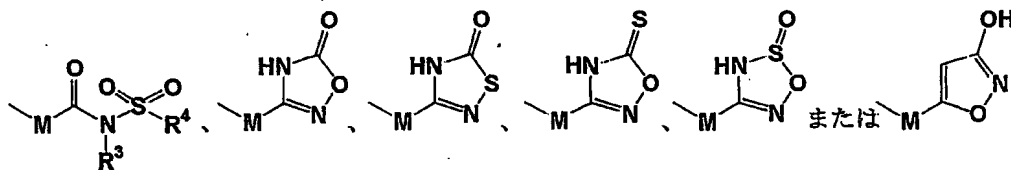
本明細書中、Xで表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」における「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、Xで表される「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む4～8員の単環式複素環」における「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、Lで示される「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよい環状基」等における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、Rで示される「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよい環状基」等における「置換基」と同じ意味を表す。ただし、「置換されていてもよい環状基」は表さないものとする。

本明細書中、 R^1 および R^2 で示される「置換基」とは、前記した「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表すか、または



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

を表す。

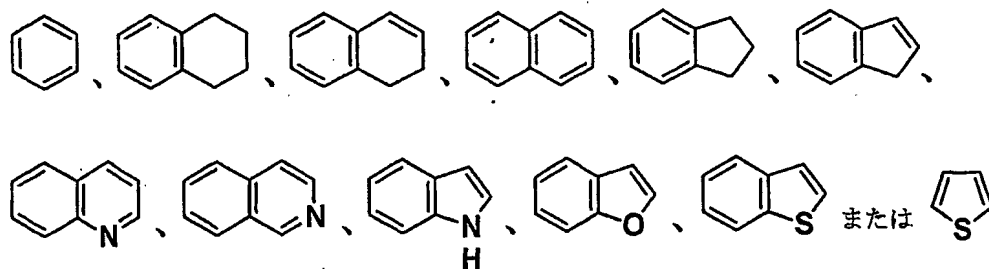
- 本明細書中、 R^3 および R^4 で示される「置換基」とは、置換基であれば特
- 5 に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよい環状基、オキシ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基
- 10 で保護された水酸基、置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、チオキシ基、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいC1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個
- 15 の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環を形成してもよい（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。）。）、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基（置換基が2個のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を
- 20 含む5～7員の単環複素環を形成してもよい（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。）。）等が挙げられる。

本発明中、環Aとしては、「置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環」または「置換基を有していてもよい1～5個の窒素原

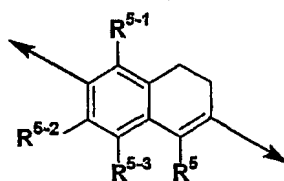
子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」が好ましく、「置換基を有していてもよいC5～7の単環式炭素環」または「置換基を有していてもよい1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環」がより好ましく、「置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、チオフェン、チアゾール、オキサジアゾールまたはシクロヘキサン環」が最も好ましく、「置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、オキサジアゾールまたはシクロヘキサン環」がとりわけ好ましい。また、このときの「置換基」としては、「1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基」、「置換されていてもよいC1～8アルコキシ基」および「ハロゲン原子」が好ましく、メチル基、メトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブチルオキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、フッ素原子および塩素原子がより好ましい。

本発明中、Rとしては、「置換されていてもよいC1～20アルキル基」、「置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基」および「ハロゲン原子」が好ましく、「置換されていてもよいC1～8アルキル基」、「置換されていてもよいC1～8アルコキシ基」および「ハロゲン原子」がより好ましく、「メチル基」、「エチル基」、「プロピル基」、「ブチル基」、「イソブチル基」、「トリフルオロメチル基」、「メトキシ基」、「プロポキシ基」、「イソプロポキシ基」、「イソブチルオキシ基」、「ジフルオロメトキシ基」、「フッ素原子」および「塩素原子」が最も好ましい。

本発明中、環Dとしては、「置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環」および「置換基を有していてもよい1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環」が好ましく、「置換基を有していてもよい



」がより好ましく、「置換基を有していてもよいベンゼン、ジヒドロナフタレンおよびナフタレン環」が最も好ましく、



5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

がとりわけ好ましい。また、このときの「置換基」または R^5 としては、「1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基」および「ハロゲン原子」が好ましく、メチル基、トリフルオロメチル基および塩素原子がより好ましい。

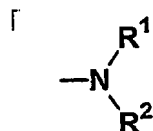
- 10 本発明中、Eとしては、「結合手」および「置換されていてもよいC1～8アルキレン基、置換されていてもよいC2～8アルケニレン基、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子から選ばれる1～8個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～8のスペーサー」が好ましく、「置換されていてもよいC1～8アルキレン基」および「—（置換されていてもよいC1～7アルキレン基）—（酸素原子）—」がより好ましく、
- 15 「—（置換されていてもよいメチレン基）—（酸素原子）—」および「—（置換されていてもよいトリメチレン基）—（酸素原子）—」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「C1～4アルキル基」および「C1～4アルコキシ基」が好ましく、メチル基がより好ましい。

- 20 本発明中、Gとしては、「結合手」および「主鎖の原子数1～4のスペー

「サ－」が好ましく、「置換されていてもよいC 1～3アルキレン基または置換されていてもよいC 2～3アルケニレン基、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子から選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4のスペーサー」がより好ましく、「置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいトリメチレン基、置換されていてもよいビニレン基および置換されていてもよいプロペニレン基」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「オキシ基」および「水酸基、1～3個のハロゲン原子またはC 1～4アルコキシ基で置換されていてもよいC 1～4アルキル基」が好ましく、「オキシ基」がより好ましい。

本発明中、Lとしては、「水素原子」、「置換されていてもよいC 1～20アルキル基」、「置換されていてもよいC 1～20アルキルオキシ基」および「ハロゲン原子」が好ましく、「水素原子」、「置換されていてもよいC 1～8アルキル基」、「置換されていてもよいC 1～8アルコキシ基」および「ハロゲン原子」がより好ましく、「水素原子」、「メチル基」、「エチル基」、「プロピル基」、「ブチル基」、「イソブチル基」、「トリフルオロメチル基」、「メトキシ基」、「プロポキシ基」、「イソプロポキシ基」、「ジフルオロメトキシ基」、「フッ素原子」および「塩素原子」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「オキシ基」、「保護されていてもよい水酸基」および「ハロゲン原子」が好ましい。

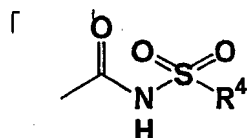
本発明中、Xとしては、



〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。〕」および「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」がともに好ましい。

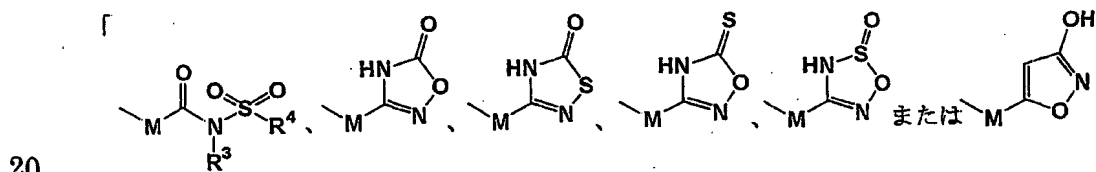
本発明中、Xが表す「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原

- 子を含む複素環」としては、「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む4～8員の単環式複素環」が好ましく、「置換基を有していてもよいアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンおよびチアゾリジン環」がより好ましく、
- 5 「置換基を有していてもよいアゼチジン、ピロリジン、ピペラジンおよびピペリジン環」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「オキシ基」、「保護されていてもよい水酸基」、「1～3個のハロゲン原子または保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアミド基」、「C1～4アルキル基、C1～4アル
- 10 コキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、塩素原子またはシアノ基等で置換されていてもよいベンゼン環」、「C1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、塩素原子またはシアノ基等で置換されていてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む4～8員の単環式複素環（例えば、ピ
- 15 リジン、ピラジンまたはピリミジン環等）」および



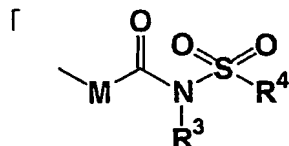
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]」が好ましい。

本発明中、 R^1 および R^2 としては、「置換されていてもよいC1～4アルキル基」、「置換基を有していてもよい環状基」、

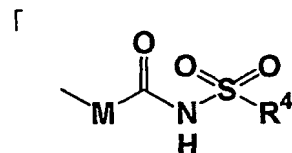


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]」が好ましく、「置換されていてもよいC1～4アルキル基」、「置換基を有していてもよいフェニ

ル基」、



- 5 「式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。」」がより好ましく、「メチル基」、「エチル基」、「プロピル基」、「ヒドロキシプロピル基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、



- 「式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。」」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「オキシ基」、「保護されていてもよい水酸基」、「シアノ基」および「ハロゲン原子」が好ましい。
- 10 本発明中、R³としては、「水素原子」および「メチル基」が好ましく、「水素原子」がより好ましい。

- 本発明中、R⁴としては、「置換されていてもよい環状基」が好ましく、「置換されていてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環または置換されていてもよい1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個
- 15 の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環」がより好ましく、「置換されていてもよいフェニル基およびイソキサゾール基」が最も好ましい。また、このときの「置換基」としては、「1～3個のハロゲン原子または保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいC 1～4アルキル基」および「ハロゲン原子」が好ましい。

- 20 本発明中、Mとしては、「置換されていてもよいC 1～4アルキレン基」が好ましく、「置換されていてもよいエチレン基」がより好ましい。

本発明中、Qとしては、「置換されていてもよいメチレン基」および「置

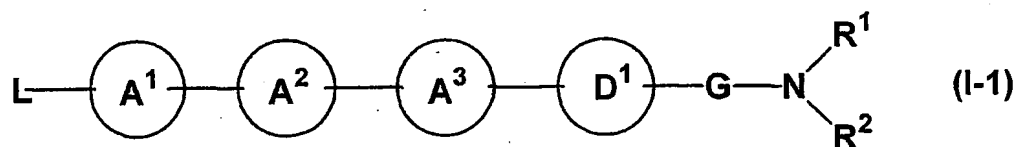
換されていてもよいトリメチレン基」が好ましく、メチレン基および $-\text{CH}_2-$
 $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-$ がより好ましい。

本発明中、 R^6 としては、水素原子、メチル基、水酸基およびメトキシ基が
 好ましく、メチル基がより好ましい。

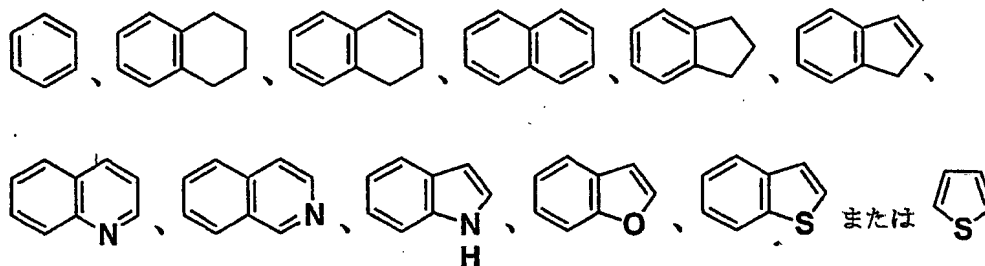
5 本発明中、 n は0または1～3が好ましく、1がより好ましい。

本発明中、 m は1～2が好ましい。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、
 一般式 (I-1)

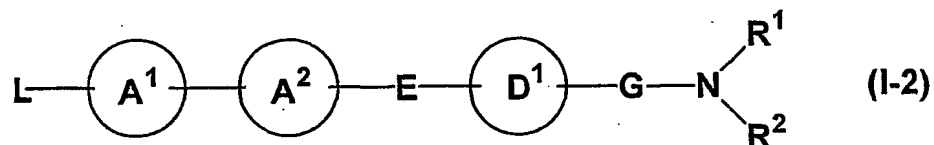


10 [式中、環 A^1 、環 A^2 および環 A^3 はそれぞれ独立して、環 A と同じ意味を表
 し、環 D^1 は置換基を有していてもよい



を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、

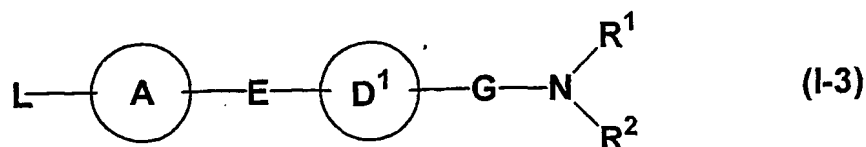
一般式 (I-2)



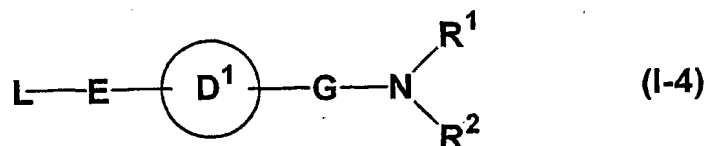
15

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、

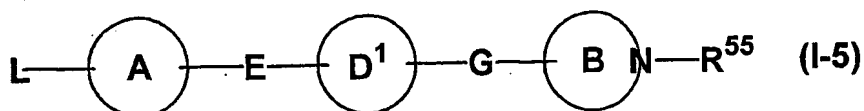
一般式 (I-3)



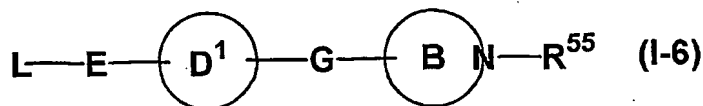
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、
一般式 (I-4)



5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、
一般式 (I-5)



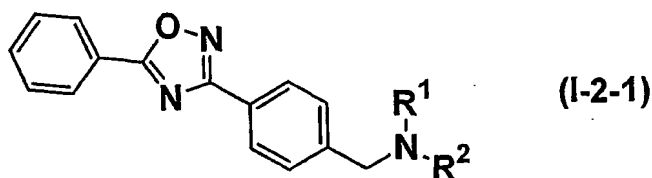
[式中、環Bは置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む
複素環を表し、 R^{55} は環B上の窒素原子と結合する水素原子または置換基を
10 表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、および
一般式 (I-6)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

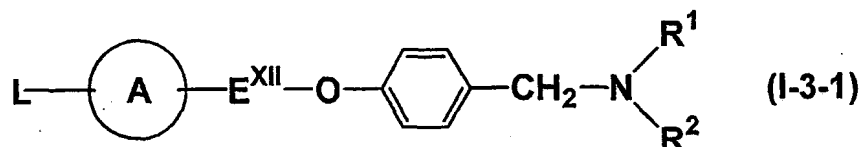
15 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそ
れらのプロドラッグが挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、より好ましい化合物として
は、一般式 (I-2-1)



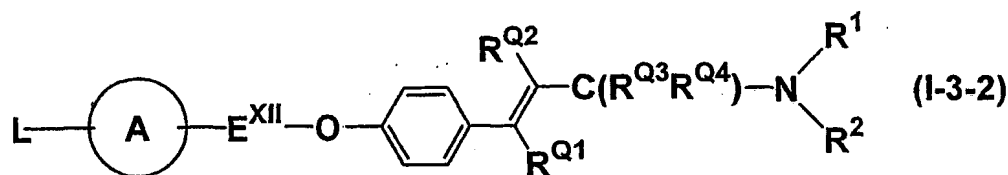
〔式中、ベンゼン環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

5 一般式 (I-3-1)



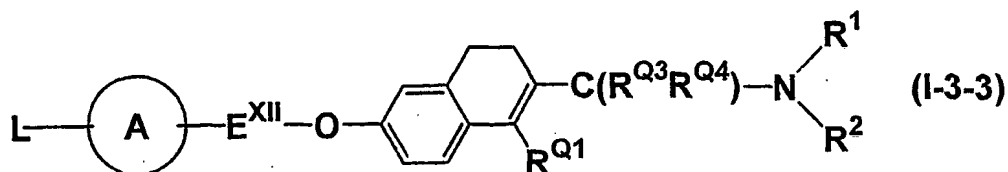
〔式中、E^{XII}はEと同じ意味を表すが、主鎖の原子数がEより1個少ないものとし、ベンゼン環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

10 一般式 (I-3-2)



〔式中、R^{Q1}、R^{Q2}、R^{Q3}、およびR^{Q4}はR⁵と同じ意味を表し、ベンゼン環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

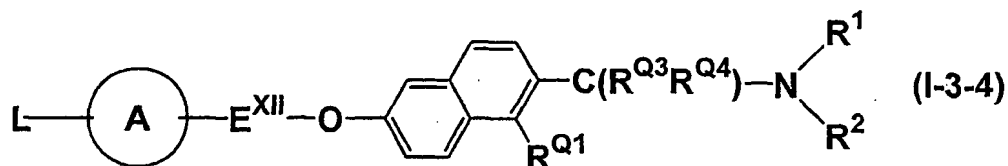
15 一般式 (I-3-3)



20

〔式中、3, 4-ジヒドロベンゼン環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

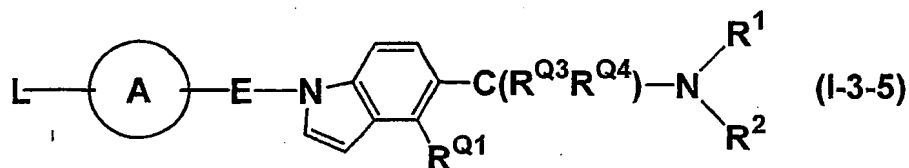
5 一般式 (I-3-4)



〔式中、ナフタレン環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前

10 記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

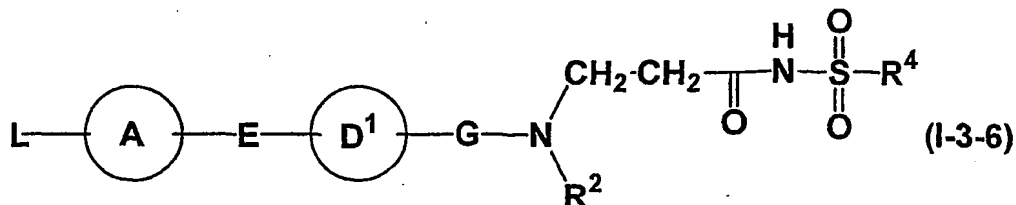
一般式 (I-3-5)



〔式中、インドール環は表記した以外に、さらに置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよく、該置換基は前記した「置換基を有してい

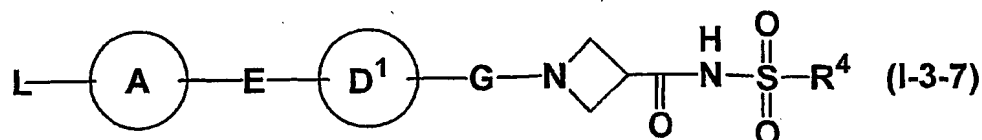
15 てもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

一般式 (I-3-6)



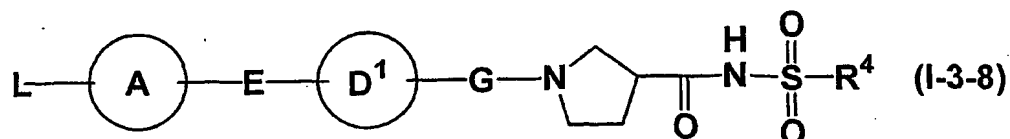
〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。〕で示される化合物、

一般式 (I-3-7)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、

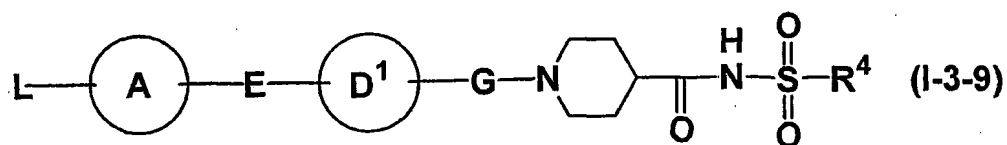
一般式 (I-3-8)



5

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、

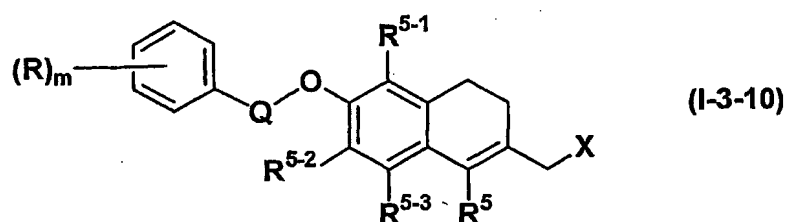
一般式 (I-3-9)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、およ

10 び

一般式 (I-3-10)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそ
15 れらのプロドラッグが挙げられる。

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組
み合わせを含む一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド
体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグがすべて好ましい。

さらに具体的な態様として、実施例に記載した本発明化合物および以下に示す化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

(1) 1-(4-{3-[5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チ
5 エン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}ベンジル)
ピペリジン、

(2) 1-({6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-2-ナ
フチル}メチル)ピペリジン-4-オール、

(3) {1-[(6-{3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェ
10 ニル]プロポキシ}-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル
)メチル]ピペリジン-4-イル}メタノール、

(4) 1-((2E)-3-{4-[3-(2-クロロフェニル)プロポ
キシ]-2-メチルフェニル}ブタ-2-エニル)アゼチジン-3-オール、

(5) N, N-ジメチル-2-{6-[(5-フェニル-1, 3-チアゾ
15 ール-2-イル)メトキシ]-1-ナフチル}エタンアミン、

(6) 1-(6-{ [エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル
-2-ナフチル}-6-フェニルヘキサ-1-オン、

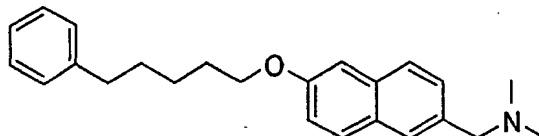
(7) 4-[3-(4-オクチルフェニル)プロピル]モリホリン、

(8) 8-(2-{3-[(8, 8, 8-トリフルオロオクチル)オキシ
20]フェニル}エチル)-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ
ン、および

(9) N-[(5-{ [(6-クロロキノリン-2-イル)メチル]スル
ホニル}-1-ベンゾチエン-2-イル)メチル]-N-エチルエタンアミ
ン。

25 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて機械
的に命名を行うコンピュータプログラム、ACD/Name (登録商標、Advanced

Chemistry Development Inc.社製)を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば以下に示す化合物は、N, N-ジメチル-1-6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2-ナフチルメタンアミンと命名された。



5

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、
 10 アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E 体、Z 体、シス体、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R 体、S 体、 α 配置、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光
 15 性を有する光学活性体 (D 体、L 体、d 体、l 体)、クロマトグラフィー分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。
 また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように
 20 記号 \cdots は α 配置に結合していることを表し、 \diagup は β 配置に結合していることを表し、 \sim は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の割合の混合物であることを表し、 \diagup は、 α 配置と β 配置の任意の割合の混合物であることを表す。

[塩および溶媒和物]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。

一般式 (I) で示される本発明化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。塩は、毒性の低い、水溶性のものが好ましい。

一般式 (I) で示される本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表す。R⁰基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表す。

一般式 (I) で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は、毒性の低い、水溶性のものが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で上記の塩、上記の溶媒和物に変換することができる。

[プロドラッグ]

- 一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物のプロドラッグは、
- 5 生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、
- 10 ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（
- 15 例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって
- 25 製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ

グは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等) 等で標識されていてもよい。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ (以下、本発明化合物と略記することがある。) は、溶解性および経口吸収性に優れ、かつ長時間薬理活性 (リンパ球のホーミング促進作用および免疫抑制作用) が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品となる可能性を有している [ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノウシス・アンド・セラピー (第17版)、メルク & Co. 出版 (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、後記する生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ (評価と改善の科学)」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばWO02/092068号パンフレット、シンセティック・コミュニケーションズ (Synth. Commun.

-), 33巻, 19号, 3347頁(2003年)に記載の方法、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版)(Richard C. Larock著、John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、あるいは以下に示す方法および/またはそれに準じた方法、または実施例記載の方法を適宜改良して組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。
- 10 なお、当業者にとっては容易に考えられることではあるが、以下に示す本発明化合物の製造原料および中間体化合物が、水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基を有する場合、それらを適宜、保護/脱保護反応に付すことによって目的とする本発明化合物の製造を容易にすることができる。
- 15 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。
- 20 カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基、アリル基、フェナシル基、ベンジル基等が挙げられる。
- 25 アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチ

ルー 1 - (4-ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフル
オロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n
) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-
(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

- 5 メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル
基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、
ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基等が挙げられる。

水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、
上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されな
10 い。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John
Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものも用いられる。

水酸基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護
反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
15 (2) 酸性条件下における脱保護反応、
(3) 加水素分解による脱保護反応、
(4) 金属錯体を用いる脱保護反応、
(5) 金属を用いる脱保護反応、
(6) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

- 20 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応 (例えば、トリフルオロアセチ
ル基等) は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-
ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化
カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリ
25 ウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム
等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温

度で行われる。

(2) 酸条件下での脱保護反応 (例えば、*t*-ブトキシカルボニル基、トリチル基等の脱保護反応) は、例えば、水または有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機
5 酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素/酢酸等) 中、0~100℃の温度で行われる。

(3) 加水素分解による脱保護反応 (例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等の脱保護
10 反応) は、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸または
15 それらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行われる。

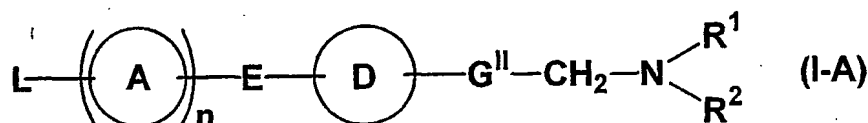
(4) 金属錯体を用いる脱保護反応 (例えば、アリルオキシカルボニル基
20 等の脱保護反応) は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬 (水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸 (酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等) および/または有機酸塩 (2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等) の存在下、ホスフィン系試薬 (トリフェニル
25

ホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行われる。

- 5 (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃の温度で行われる。

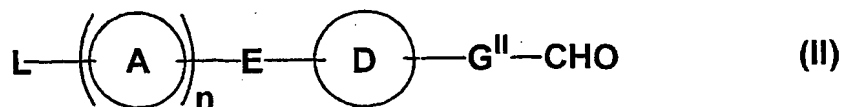
- 10 (6) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行われる。

- [1] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Gが $-G^{II}-CH_2-$ (式中、 G^{II} はGと同じ意味を表すが、主鎖の原子数がGより1個少ないものとする。)で、Xが置換基を有していてもよいアミノ基である化合物、す
15 なわち一般式(I-A)



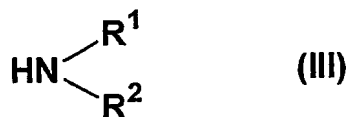
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、一般式(II)



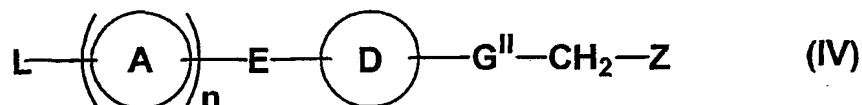
- 20 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示されるアルデヒド化合物と、一般式(III)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示されるアミン化合物とを還元的アミノ化反応に付すか、または一般式 (III) で示されるアミン化合物と、一般式 (IV)



- 5 [式中、Zはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基 (OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシスルホニル基等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

- 10 で示される化合物とをアルキル化反応に付すことで製造することができる。

一般式 (II) で示されるアルデヒド化合物と一般式 (III) で示されるアミン化合物との還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、有機

- 15 酸 (酢酸等) 存在下または非存在下あるいは、有機塩基 (トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等) 存在下または非存在下、脱水剤 (硫酸ナトリウム、モレキュラーシーブズ、トリメトキシメタン等) 存在下または非存在下、還元剤 (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等) を用いて、0~100℃
20 の温度で反応させることにより行われる。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行ってもよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

- 一般式 (III) で示されるアミン化合物と一般式 (IV) で示される化合物と
25 のアルキル化反応は公知であり、例えば、アミン化合物を有機溶媒 (例えば

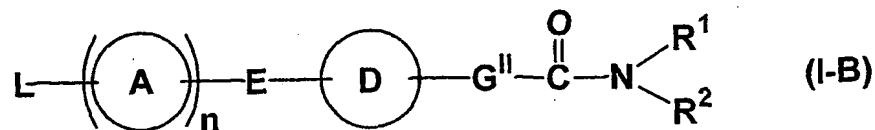
- ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えばアセトン、
- 5 メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば1 : 1 ~ 1 : 10の
- 10 割合で混合して用いてもよい。) 中、塩基 (例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えばブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキサイド、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等
- 15 のアルカリ金属等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えばN, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4- (ジメチルアミノ) ピリジン等の芳香族アミン類、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7) 等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピル
- 20 アミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド等) 存在下または非存在下、-78 ~ 100℃で反応させることにより行われる。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行ってもよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によつて、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

25

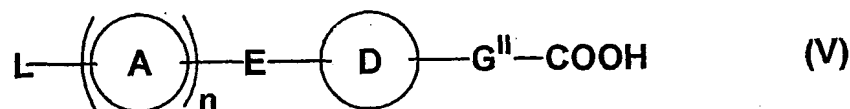
[2] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Gが-G^{II}-CO-

(式中、 G^{II} は前記と同じ意味を表す。) で、 X が置換基を有していてもよいアミノ基である化合物、すなわち一般式 (I-B)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

5 で示される化合物は、一般式 (V)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示されるカルボン酸化合物と、一般式 (III) で示されるアミン化合物とをアミド化反応に付すことで製造することができる。このアミド化反応は公知

10 であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 15 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸化合物を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、 N, N -ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二
- 20 種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば 1 : 1 ~ 1 : 10 の割合で混合して用いてもよい。) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (例えば、オキザリルクロリド、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等) と -20 °C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (例えばトリエチルア

ミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えばN, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等の存在下、アミン化合物と0~40℃で反応させることにより行われる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（
5 例えば、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等が
用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば1 : 1~1 : 10
の割合で混合して用いてもよい。）中、アルカリ水溶液（例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミン化合物と0~40℃で反応
10 させることにより行うこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類が用い
15 られる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば1 : 1~1 : 10の割合で混合して用いてもよい。）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリド等）、または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例
20 えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これ
らの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそ

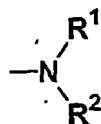
れ以上の多種類を適当な割合、例えば1 : 1 ~ 1 : 10の割合で混合して用いてもよい。) 中、アミン化合物と0 ~ 40℃で反応させることにより行われる。

- (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸化合物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば1 : 1 ~ 1 : 10の割合で混合して用いてもよい。) 中、または無溶媒で、塩基(例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えばN, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール(HOBt)を用いるか用いなくて、アミン化合物と0 ~ 40℃で反応させることにより行われる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

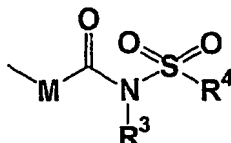
- さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行ってもよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

[3] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Xが



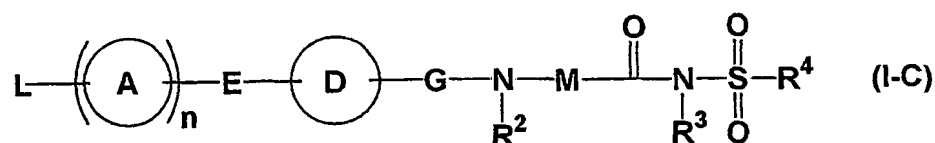
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

であり、かつ R^1 が



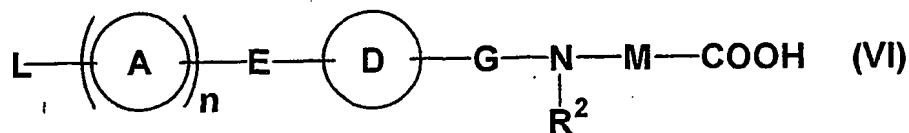
5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

である化合物、すなわち一般式 (I-C)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

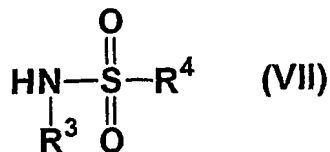
で示される化合物は、一般式 (VI)



10

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示されるカルボン酸化合物と、一般式 (VII)

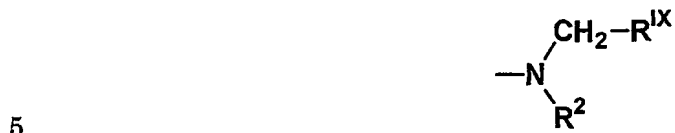


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

15 で示されるスルホンアミド化合物とをアミド化反応に付すことで製造することができる。このアミド化反応は前記した一般式 (V) で示されるカルボン酸化合物と、一般式 (III) で示されるアミン化合物とをアミド化した方法に準じて行うことが出来る。

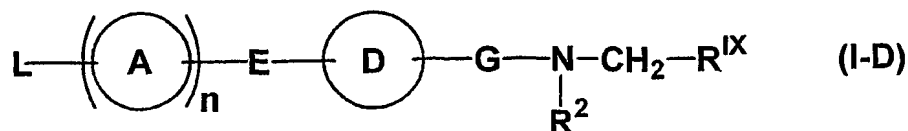
さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行ってもよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

[4] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Xが



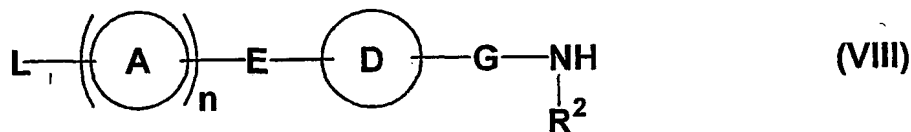
[式中、 $\text{R}^{\text{IX}}\text{-CH}_2\text{-}$ は R^1 で示される置換基のうち窒素原子とメチレン基を介して結合するものを表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

である化合物、すなわち一般式 (I-D)



10 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、一般式 (VIII)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示されるアミン化合物と一般式 (IX)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

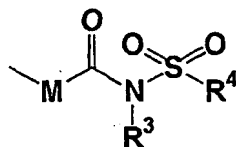
で示されるアルデヒド化合物とを還元的アミノ化反応に付すことで製造することができる。この還元的アミノ化反応は前記した一般式 (II) で示されるアルデヒド化合物と、一般式 (III) で示されるアミン化合物とを還元的アミノ

20 化した方法に準じて行うことが出来る。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行って

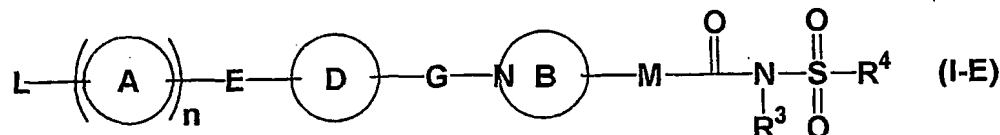
もよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

- [5] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Xが「置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」であ
5 って、かつその置換基が



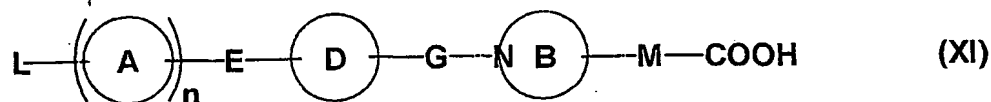
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

である化合物、すなわち一般式 (I-E)



- 10 [式中、環Bは「少なくとも1個の窒素原子を含む複素環」を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物は、一般式 (XI)



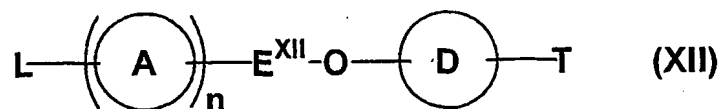
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

- 15 で示されるカルボン酸化合物と、一般式 (VII) で示されるスルホンアミド化合物とをアミド化反応に付すことで製造することができる。このアミド化反応は前記した一般式 (V) で示されるカルボン酸化合物と、一般式 (III) で示されるアミン化合物とをアミド化した方法に準じて行うことができる。

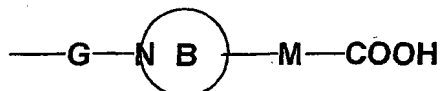
- さらに必要であれば、この反応に引き続いて前記した脱保護反応を行ってもよい。またさらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行ってもよい。

本発明において、原料として用いられる一般式 (II)、(IV)、(V)、(

VI)、(VIII) および (XI) で示される化合物のうち、E が環 D と酸素を介して結合している化合物、すなわち一般式 (XII)



[式中、 E^{XII} は E と同じ意味を表すが、主鎖の原子数が E より 1 個少ないものとし、T は $-G^{11}-CHO$ 、 $-G^{11}-CH_2-Z$ 、 $-G^{11}-COOH$ 、 $-G-N(R^2)-M-COOH$ 、 $-G-NH-R^2$ または

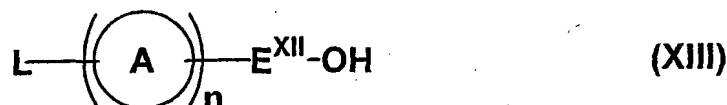


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]

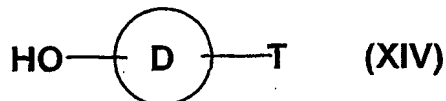
10 で示される化合物は、以下に示す (1) あるいは (2) の方法によって製造することが出来る。

(1) 一般式 (XII) で示される化合物は、一般式 (XIII)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

15 で示される化合物と、一般式 (XIV)

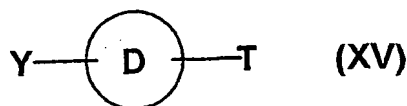


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物を光延反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEA

- D)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジ
 ピペリジン、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およ
 びホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ト
 リメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在
 5 下、0~60℃で反応させることにより行われる。

(2) 一般式 (XII) で示される化合物は、一般式 (XIII) で示される化合
 物と、一般式 (XV)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

- 10 で示される化合物、あるいは、一般式 (XVI)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

で示される化合物と、一般式 (XIV) で示される化合物をそれぞれエーテル化
 反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。

- 15 このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N-ジメチルホ
 ルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエ
 チルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等) 中、
 アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチ
 ウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウ
 20 ム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)
 またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0~100℃で反応さ
 せることにより行われる。

本発明において、原料として用いられる一般式 (II) ~ (IX)、および (X
 XI) ~ (XVI) で示される化合物のうち前記したもの以外は、それ自体公知で

あるか、あるいは公知の方法、例えばWO02/092068号パンフレットに記載の方法、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版) (Richard C. Larock著、John Wiley & Sons Inc、1999

- 5) に記載された方法および／またはそれに準じた方法、または実施例記載の方法等を適宜改良して組み合わせて用いることで製造することができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

- 10 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよい、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬として使用するために十分に安全であると判断できる。

[医薬品への適用]

- 20 本発明化合物は、S1P受容体 (特にEDG-1および／またはEDG-6) 結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物 (例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等) において、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、自己免疫性糖尿病等)、アレルギー性疾患 (例えば、アトピー性皮膚炎、花粉症、
- 25

- 食物アレルギー等)、喘息、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍(ガン等)、白血病、その他組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の
- 5 炎症性疾患、脳卒中、虚血後再灌流障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、胸膜炎、DIC、多臓器不全等の各種臓器の虚血性異常および血液透過性亢進異常に伴う浮腫性疾患、とこずれ、火傷、外傷性傷害、炎症性腸疾患、遺伝病、骨粗しょう症、動脈硬化、線維症(例えば、肺線維症、肝線維症等)、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化
- 10 症、糖尿病等の予防および/または治療薬として有用である。また、本発明化合物は、各種臓器、組織および/または細胞の移植に伴う術前、術後および/または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器、組織および/または細胞の生着促進薬としても有用である。さらに本発明化合物は、インビボ(in vivo)においてのみでなく、イン
- 15 ビトロ(in vitro)においても細胞の分化促進剤等の調製剤として有用である。

- また、本発明化合物は、哺乳動物(例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)において、糖代謝改善剤、耐糖能改善剤、インスリン分泌促進剤および/または
- 20 膵細胞保護剤等として用いることができるため、糖尿病の予防および/または治療剤として用いることができる。糖尿病は、1型糖尿病、2型糖尿病、またはその他の糖尿病であってもよいが、とりわけ、2型糖尿病であることが好ましい。

- 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用
- 25 いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により

異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0. 1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん
5 前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 10 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠等が含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、
15 微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白
20 糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

- 舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セル
25 ロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセ

- ルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 L -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロ
- 5 ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解
- 10 補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい
- 15 し、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロ
- 20 ピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 L -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール
- 25 ム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール

- ル、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。
- 10 口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を
- 15 施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香料(
- 20 オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、
- 25

ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

- 5 経口投与のための内服液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤
- 10 等を含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

- 15 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または熔融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ス
- 20 テアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、
- 25 グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、

オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 5 ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 15 クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級
20 アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 25 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているもの

から選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。また、エアロゾル剤としても構わない。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および

それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌
5 の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、
10 懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（登録商標）、ステアリ
15 ン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の
20 滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤
25

(カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、
5 防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

10 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 15 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差を
20 おいての投与が含まれる。また時間差を置いての投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっ
25 ていてもよい。

本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強す

る他の薬剤の併用剤は、本明細書中に例示したものに限定されない。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤には、本明細書中に示したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

- 5 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、EDG-1 介在性疾患である閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎等に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の方法としては血管新生を誘導することのできる遺伝子治療、細胞移植治療、薬剤治療等が考えられる。EDG-1 アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。

10 例えば、遺伝子治療の場合は VEGF、HGF 等の遺伝子を虚血部位に筋注する方法が有効であるが、EDG-1 アゴニストはこの方法と併用して用いることができる。また、細胞移植治療法は血管内皮前駆細胞を補充する方法で、例えば自己骨髓液から骨髓単核球細胞（幹細胞分核）を分離・濃縮し、虚血部位に筋注する方法が有効であるが、EDG-1 アゴニストはこの処方

15 とも併用して用いることが可能である。さらには、薬剤治療として他の血管新生作用を持つ薬剤が挙げられ、EDG-1 アゴニストは次の薬剤との併用により効果を発揮すると考えられる。例えば蛋白質性の治療薬としては、VEGF、HGF、FGF、HIF- α 、PDGF 等が挙げられ、低分子の治療薬としては、アルプロスタジル、アルクロキサ、トレチノイントコフェリル、MCI-154 等が挙げられる。

- 25 また、EDG-1 および／または EDG-6 介在性疾患である移植の拒絶反応の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用い

- るものとして、他の免疫抑制薬、抗生物質等が挙げられる。自己免疫性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs、遅効性抗リウマチ薬）、他の免疫抑制薬、T細胞阻害薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、TNF α 阻害薬（抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロン γ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。EDG-1および／またはEDG-6アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、
- 5 5 保護薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、TNF α 阻害薬（抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロン γ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。EDG-1および／またはEDG-6アゴニストはこれ
- 10 10 らの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、
- 15 15 メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、ホルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬等が挙げられる。

- 免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン（商品名：イムラン、アザニン）、ミゾリビン（商品名：プレディニン）、メトトレキサート（商品名：メトトレキサート、リウマトレックス）、ミコフェノール酸モフェチル（商品名：セルセプト）、シクロホスファミド（商品名：エンドキサンP）、シクロスポリンA（商品名：ネオオラル、サンディミュン）、タクロリムス（FK506、商品名：プロGRAF）、シロリムス（ラパマイシン）、エベロリムス（商品名：サーティカン）、プレドニゾロン（商品名：プレドニン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）、オルソクローンOKT
- 20 20 3（商品名：モロナブCD3）、抗ヒトリンパ球グロブリン（ALG、商品名：アールプリン）、デオキシスパーガリン（DSG、塩酸グスペリムス、
- 25 25

商品名：スパニジン）等が挙げられる。

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生薬としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プレドニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタ

ゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパ
5 ロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルモネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、
10 ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブ
15 プロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケト
20 フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬
25 等が挙げられる。

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs、遅効性抗リウマチ薬) としては、

例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

- 5 消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

- 10 プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

- 15 プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オルサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、
20 ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

IL-1阻害薬（ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

- 25 IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、MRA等が挙げられる。

TNF α 阻害薬（抗TNF α 抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロ
リプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NI
5 K-616、ロフルミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-
61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、
YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、I
C-485、ONO-6126等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリ
10 ク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノ
ラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、
塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、
塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタ
15 スチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタ
ジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフ
ロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、
アクリバスチン等が挙げられる。

本発明化合物の糖尿病、とりわけ2型糖尿病に対する予防および／または
20 治療効果を補完および／または増強するための併用薬物としては、例えば、
スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリ
ン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、DPP（ジペプ
チジルペプチダーゼ）4阻害薬、PTP1B阻害薬、 β 3アドレナリン受容
体作動薬、糖尿病合併症治療薬等が挙げられる。

25 スルホニル尿素薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミ
ド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、ト

ルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド薬としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、ピオグリタゾン、トログリタゾン、
5 ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン等が挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。DPP 4阻害薬としては、例えば、NVP-DPP 728A等が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ 9677、L 750355、CP 331648等が挙げられる。糖尿病
10 合併症治療薬としては、例えば、エパルレストット等が挙げられる。

[発明の効果]

本発明化合物は、S 1 P受容体（特にEDG-1および/またはEDG-6）結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラ
15 ット、マウス等）において、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、自己免疫性糖尿病等）、アレルギー性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー等）、喘息、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍（ガン等）、
20 白血病、その他組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、脳卒中、虚血後再灌流障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、胸膜炎、DIC、多臓器不全等の各種臓器の虚血性異常お
25 よび血液透過性亢進異常に伴う浮腫性疾患、とこずれ、火傷、外傷性傷害、炎症性腸疾患、遺伝病、骨粗しょう症、動脈硬化、線維症（例えば、肺線維

症、肝線維症等)、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症、糖尿病等の予防および/または治療薬として有用である。また本発明化合物は、各種臓器、組織および/または細胞の移植に伴う術前、術後および/または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器、組織および/または細胞の生着促進薬としても有用である。さらに本発明化合物は、インビボ (in vivo) においてのみでなく、インビトロ (in vitro) においても細胞の分化促進剤等の調製剤として有用である。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。アンモニア水は市販の28%アンモニア水を用いた。NMRの箇所に示した数値は、特記した場合を除いて重クロロホルムを測定溶媒として用いた時の¹H-NMRの測定値である。MSは、特に記載していなければESI (エレクトロスプレーイオン) 法を用い、陽イオン (pos.) のみの検出を行った。

HPLCの測定条件は以下に示したとおりである。

20 使用したカラム: Xterra (登録商標) MS C₁₈ 5 μm、4.6×50 mm I.D.、
使用した流速: 3 mL/分、
使用した溶媒

A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル溶液。

25 測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95:5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0:100に直線的に変えた。その後0.5分

間A液とB液の混合比を0 : 100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95 : 5に直線的に変えた。

実施例1 : 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロパンニトリル

- 5 4 - ヒドロキシフェニルプロパンニトリル (5.25 g) のN, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、3 - フェニルプロピルプロミド (7.1 g) および炭酸カリウム (14.79 g) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標
- 10 題化合物 (8.54 g) を得た。

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 265 (M⁺), 225, 118, 107, 91 ;

- NMR : δ 7.24-7.36 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 2H),
- 15 6.81-6.90 (m, 2H), 3.94 (t, J=6.32Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.32Hz, 2H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.32Hz, 2H), 2.01-2.18 (m, 2H)。

実施例2 : 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピルアミン

- 実施例1で製造した化合物 (8.04 g) のジエチルエーテル (100 mL) 溶
- 20 液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (2.30 g) を加え、2時間撹拌した。反応液に0℃で少量の飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後硫酸マグネシウムにて乾燥した。ここに1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) およびテトラヒドロフラン (200 mL) を加え、20分間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物をろ過した。ろ液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を濃縮
- 25 した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール : トリエチルアミン = 90 : 10 : 1) にて精製し、以下の

物性値を有する本発明化合物 (2.50 g) を得た。

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 90 : 10 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 269 (M⁺), 252, 134, 118, 91 ;

- 5 NMR : δ 7.25-7.33 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 2H), 3.95 (t, J=6.32Hz, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H)。

実施例 3 : N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン

- 10 実施例 2 で製造した化合物 (941 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に、アクリル酸メチル (301 mg) を加え、室温で 26 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さのジクロロメタン (6 mL) 懸濁液に、二炭酸ジ-*t*-ブチル (Boc₂O) (762 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製した。得られた化合物 (778 mg) のメタノール (2 mL) - ジオキサン (1 mL) 混合溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.71 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水、1 N 塩酸 (4 mL) を加えジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物
- 20 (723 mg) を得た。

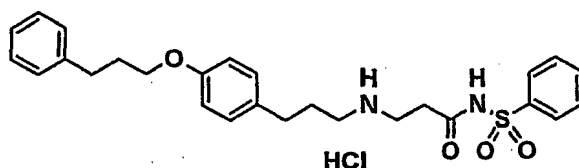
TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 5) ;

MS (FAB, Pos., Glycerin+m-NBA) : 442 (M+H)⁺, 385, 342, 252, 225, 102, 91, 57 ;

- 25 NMR : δ 7.24-7.35 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.00-7.11 (m, 2H), 6.74-6.87 (m, 2H), 3.94 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.47 (t, J=6.77Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.01-2.17 (m,

2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H):

実施例4: N^3 -{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- N^1 -(フェニルスルホニル)- β -アラニンアミド 塩酸塩



- 5 実施例3で製造した化合物 (110 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、0℃で、ベンゼンスルホンアミド (43 mg)、N, N-ジメチルアミノピリジン (37 mg) および1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) 塩酸塩 (58 mg) を加え、24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1 N塩酸および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた化合物 (150 mg) に0℃で4 N塩化水素/酢酸エチル溶液 (6 mL) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さに、ジイソプロピルエーテルを加え析出物をろ取することで、以下の物性値を有する本発明化合物 (109 mg) を得た。

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=90:10:5);

- 15 MS: 961 (2M+H)⁺, 481 (M+H)⁺;
NMR (CD₃OD): δ 1.92 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.17 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.2Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.02 (m, 2H)。

- 20 実施例5: 1-{[6-(4-フェニルブトキシ)-2-ナフチル]メチル}ピペリジン

6-(4-フェニルブトキシ)-2-ホルミルナフタレン (50 mg) のジクロロエタン (0.5 mL) 溶液に、ピペリジン (20 μ L) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (72 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。

反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。
有機層を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：酢酸＝120：10：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（60 mg）を得た。

- 5 TLC : Rf 0.79 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：10：1) ;
MS : 374 (M+H)⁺, 289 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.62-7.74 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.51, 1.74Hz, 1H),
7.06-7.31 (m, 7H), 3.99-4.15 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.62-2.78 (m, 2H),
10 2.37-2.54 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 2H)。

実施例5-1～実施例5-16

6-（4-フェニルブトキシ）-2-ホルミルナフタレンの代わりに相当するカルボニル化合物を、ピペリジンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例5と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を

- 15 得た。

実施例5-1 : 1- { [6-（3-フェニルプロポキシ）-2-ナフチル] メチル } ピペリジン

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：10：1) ;

- 20 MS : 360 (M+H)⁺, 275 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.64-7.76 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.14, 1.56Hz, 1H),
7.20-7.30 (m, 4H), 7.09-7.18 (m, 3H), 4.07 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.62 (s, 2H),
2.84 (t, J=7.45Hz, 2H), 2.38-2.53 (m, 4H), 1.99-2.24 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 2H).
25 実施例5-2 : 1- { [6-（4-フェニルブトキシ）-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル } ピペリジン

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 376 (M+H)⁺, 291, 159 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.06-7.34 (m, 5H), 6.89 (d, J=7.68Hz, 1H), 6.65 (s, 1H),
5 6.59-6.70 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.86-4.00 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.75 (t,
J=8.05Hz, 2H), 2.59-2.71 (m, 2H), 2.35-2.52 (m, 4H), 2.27 (t, J=8.05Hz,
2H), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.54-1.67 (m, 4H), 1.39-1.53 (m, 2H)。

実施例 5-3 : 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナ
フチル } メチル) ピペリジン

10 TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 388 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.60-7.75 (m, 3H), 7.43 (dd, J=8.33, 1.74Hz, 1H), 7.23-7.35 (m,
2H), 7.07-7.23 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.66 (t,
15 J=7.68Hz, 2H), 2.32-2.50 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H),
1.49-1.64 (m, 6H), 1.34-1.49 (m, 2H)。

実施例 5-4 : 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナ
フチル } メチル) アゼチジン

20 TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 360 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.59-7.73 (m, 3H), 7.36 (dd, J=8.33, 1.74Hz, 1H), 7.23-7.33 (m,
2H), 7.04-7.23 (m, 5H), 4.05 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.24 (t,
J=7.05Hz, 4H), 2.66 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.80-1.96 (m,
25 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H)。

実施例 5-5 : 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナ

フチル} メチル) ピロリジン

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 374 (M+H)⁺, 303 ;

- 5 NMR : δ 7.62-7.75 (m, 3H), 7.44 (dd, J=8.42, 1.46Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66 (t, J=7.69Hz, 2H), 2.45-2.61 (m, 4H), 1.64-1.96 (m, 8H), 1.46-1.64 (m, 2H)。

実施例 5-6 : 4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) モルホリン

- 10 TLC : Rf 0.86 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 390 (M+H)⁺, 303 ;

- NMR : δ 7.62-7.75 (m, 3H), 7.44 (dd, J=8.42, 1.83Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.06-7.24 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.59Hz, 2H), 3.68-3.76 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.66 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.43-2.53 (m, 4H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 2H)。

実施例 5-7 : 4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) チオモルホリン

- 20 TLC : Rf 0.94 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 406 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.58-7.75 (m, 3H), 7.42 (dd, J=8.42, 1.65Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.06-7.24 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.59Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.60-2.79 (m, 10H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.48-1.64 (m, 2H)。

- 25 実施例 5-8 : 8- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 446 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.61-7.75 (m, 3H), 7.44 (dd, J=8.42, 1.65Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.59Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.66 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 6H), 1.45-1.64 (m, 2H)。

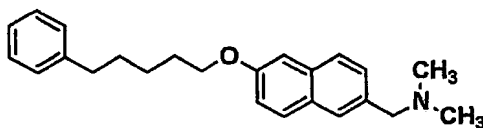
実施例 5-9 : 1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) ピペリジノン - 4 - オール

10 TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 404 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.59-7.74 (m, 3H), 7.43 (dd, J=8.33, 1.56Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.07-7.24 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.72-2.87 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.69Hz, 2H), 2.09-2.26 (m, 2H), 1.81-1.97 (m, 4H), 1.45-1.80 (m, 7H)。

実施例 5-10 : N, N - ジメチル - 1 - { 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メタンアミン



20 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 348 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.59-7.74 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.51, 1.56Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.66 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.61-1.79 (m, 2H),

1.46-1.63 (m, 2H)。

実施例 5-11 : N-エチル-N- ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) エタンアミン

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

5 1) ;

MS : 376 (M+H)⁺, 303 ;

NMR : δ 7.62-7.74 (m, 3H), 7.45 (dd, J=8.51, 1.56Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 5H), 4.06 (t, J=6.59Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.66 (t,

J=7.69Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.14Hz, 4H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.65-1.80 (m,

10 2H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.14Hz, 6H)。

実施例 5-12 : 2 - [({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ] エタノール

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

1) ;

15 MS : 364 (M+H)⁺, 303 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.66-7.75 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.32, 1.56Hz, 1H),

7.04-7.27 (m, 7H), 4.07 (t, J=6.40Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.49Hz,

2H), 2.75 (t, J=5.49Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.59Hz, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H),

1.65-1.79 (m, 2H), 1.47-1.64 (m, 2H)。

20 実施例 5-13 : N- ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) プロパン-1-アミン

TLC : Rf 0.83 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

1) ;

MS : 723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺, 303 ;

25 NMR (CD₃OD) : δ 7.72 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.40 (dd, J=8.42, 1.65Hz, 1H), 7.03-7.28 (m, 7H), 4.05 (t, J=6.41Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.64 (t,

J=7.50Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H),
1.45-1.63 (m, 4H), 0.91 (t, J=7.41Hz, 3H)。

実施例 5-14 : N-メチル-1- { 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ]
-2-ナフチル } メタンアミン

5 TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 334 (M+H)⁺, 303, 214 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.68-7.78 (m, 3H), 7.42 (dd, J=8.32, 1.92Hz, 1H),
7.06-7.28 (m, 7H), 4.07 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.65 (t, J=7.59Hz,
10 2H), 2.49 (s, 3H), 1.79-1.96 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.45-1.64 (m, 2H)。

実施例 5-15 : N-エチル-N- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ]
-2-ナフチル } メチル) アミン

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

15 MS : 348 (M+H)⁺, 303 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.67-7.75 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.42, 1.83Hz, 1H),
7.05-7.28 (m, 7H), 4.07 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.70 (q, J=7.20Hz,
2H), 2.67 (t, J=7.50Hz, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H),
1.47-1.63 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.20Hz, 3H)。

20 実施例 5-16 : N-イソプロピル-N- ({ 6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] -2-ナフチル } メチル) アミン

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 362 (M+H)⁺, 303 ;

25 NMR (CD₃OD) : δ 7.66-7.76 (m, 3H), 7.41 (dd, J=8.33, 1.74Hz, 1H),
7.04-7.28 (m, 7H), 4.05 (t, J=6.40Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H),

2.63 (t, J=7.50Hz, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.22Hz, 6H)。

実施例6 : N- [(1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} アゼチジン-3-イル) カルボニル] ベンゼンスルホンアミド

- 5 6- (4-フェニルブトキシ) -2-ホルミルナフタレンの代わりに6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ホルミルナフタレンを、ピペリジンの代わりに3-アゼチジンカルボン酸を用いて、実施例5と同様の操作を行った後、得られた化合物を実施例4と同様の操作に付し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 18 : 2 : 1) ;

MS : 515 (M+H)⁺ ;

- NMR : δ 7.91 (d, J=7.00Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.80Hz, 2H), 7.13-7.49 (m, 11H), 7.04 (d, J=2.70Hz, 1H), 4.38-4.54 (m, 2H), 4.38 (s, 2H),
15 4.07 (t, J=6.20Hz, 2H), 3.94 (t, J=10.10Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 1H), 2.85 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.10-2.26 (m, 2H)。

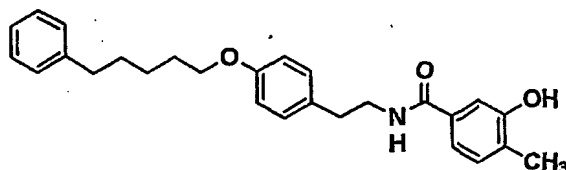
実施例7 : 2- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } エチルアミン

- 3-フェニルプロピルブロミドの代わりに5-フェニルペンチルブロミド
20 を、4-ヒドロキシフェニルプロパンニトリルの代わりに4-ヒドロキシフェニルアセトニトリルを用いて、実施例1→実施例2と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos.) : 239 (M+H)⁺。

- 25 実施例8 : 3-ヒドロキシ-4-メチル-N- (2- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } エチル) ベンズアミド



実施例 7 で製造した化合物の塩酸塩 (320 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、0℃で、3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸 (152 mg)、N, N-ジメチルアミノピリジン (50 mg)、トリエチルアミン (0.7 mL) および 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) 塩酸塩 (382 mg) を加え、24 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (244 mg) を得た。

- 10 TLC : Rf 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 MS (APCI, Pos., 20V) : 418 (M+H)⁺ ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 9.48 (s, 1H), 8.31 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 10H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.80-1.70 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 4H),
 15 1.50-1.45 (m, 2H)。

実施例 8-1 ~ 実施例 8-3

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸の代わりに相当するカルボン酸化合物を用いて、実施例 8 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 実施例 8-1 : 3-[(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] -N-(2-{4-[(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) ベンズアミド
 TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 MS (APCI, Pos., 40V) : 431 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (m, 1H); 7.70 (dd, $J=2.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=1.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.68 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.50 (m, 5 6H)。

実施例 8-2 : 3, 5-ビス (ベンジロキシ) -N- (2- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) ベンズアミド

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

MS (APCI, Pos, 40V) : 600 (M+H)⁺ ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.47 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.05 (m, 19H), 6.85-6.80 (m, 3H), 5.12 (s, 4H), 3.89 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.75 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

実施例 8-3 : 3, 5-ジヒドロキシ-N- (2- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) ベンズアミド

15 TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos., 40V) : 420 (M+H)⁺ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.41 (s, 2H), 8.26 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.11 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H), 6.33 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.72 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

20

実施例 9 : ((2S) -1- { (2E) -3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロパー 2-エノイル} ピロリジン-2-イル) メタノール

4- (4-フェニルブトキシ) 桂皮酸 (500 mg) のジクロロメタン (5 mL)

L) 溶液に 0℃で触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドおよびオキザリル

25 クロリド (0.3 mL) を加え、1時間攪拌後、濃縮し、酸クロリドを得た。 (

2S) -プロリノール (512 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、0

- ℃でトリエチルアミン (1.2 mL) および得られた酸クロリドのジクロロメタン (5 mL) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (649 mg) を得た。
- TLC : Rf 0.10 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;
- MS (APCI, Pos, 40V) : 380 (M+H)⁺ ;
- NMR : δ 7.68 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.57 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 2H)。

実施例 9-1 ~ 実施例 9-24

- 4- (4-フェニルブトキシ) 桂皮酸の代わりに相当するカルボン酸化合物を、(2S)-プロリノールの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 実施例 9-1 : (2E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(4-フェニルブトキシ) フェニル] アクリルアミド
- TLC : Rf 0.42 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;
- MS (MALDI, Pos) : 362 (M+Na)⁺, 340 (M+H)⁺ ;
- NMR : δ 7.58 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 5H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.28 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.25-6.10 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H)。
- 実施例 9-2 : 1-{3-[4-(6-フェニルヘキシル) フェニル] プロパノイル} -L-プロリンアミド

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
MS (APCI, Pos. 40V) : 407 (M+H)⁺ ;
NMR : δ 7.29-7.07 (m, 9H), 7.01-6.92 and 5.83-5.77 and 5.44-5.22 (br,
2H), 4.61-4.58 and 4.14-4.10 (m, 1H), 3.62-3.25 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.8Hz,
5 2H), 2.65-2.50 (m, 6H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.19-1.71 (m, 3H), 1.64-1.54 (m,
4H), 1.40-1.26 (m, 4H)。

実施例 9-3 : 1- (3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェ
ニル} プロパノイル) -L-プロリンアミド

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
10 MS (APCI, Pos. 40V) : 409 (M+H)⁺ ;
NMR : δ 7.31-7.08 (m, 7H), 6.83-6.76 (m, 2H), 7.03-6.92, 5.88-5.82 and
5.56-5.28 (br, 2H), 4.61-4.58 and 4.15-4.12 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H),
3.62-3.26 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.66-2.48 (m, 4H) 2.43-2.36 (m,
1H), 2.18-1.64 (m, 7H), 1.55-1.44 (m, 2H)。

15 実施例 9-4 : 1- (3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェ
ニル} プロパノイル) ピロリジン

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;
MS (APCI, Pos. 40V) : 366 (M+H)⁺ ;
NMR : δ 7.32-7.09 (m, 7H), 6.84-6.77 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.46
20 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (t,
J=7.6Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.95-1.41 (m, 10H)。

実施例 9-5 : N-フェニル-3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキ
シ] フェニル} プロパンアミド

TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
25 MS (APCI, Pos. 40V) : 388 (M+H)⁺ ;
NMR : δ 7.44-7.04 (m, 13H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.99

(t, J=7.6Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

実施例 9-6 : (2S) - 2 - (メトキシメチル) - 1 - (3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) ピロリジン

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (APCI, Pos. 40V) : 410 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.30-7.10 (m, 7H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.28-4.23 and 3.94-3.83 (m, 3H), 3.57-3.10 (m, 7H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 4H), 2.02-1.64 (m, 8H), 1.55-1.44 (m, 2H)。

実施例 9-7 : N - (3 - アセチルフェニル) - 3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパンアミド

10

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 430 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H),

7.43-7.11 (m, 9H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.00 (t,

15 J=7.5Hz, 2H), 2.69-2.58 (m, 7H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 2H)。

実施例 9-8 : 1 - (3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) - D - プロリンアミド

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 409 (M+H)⁺ ;

20 NMR : δ 7.30-7.08 (m, 7H), 6.83-6.78 (m, 2H), 7.04-6.92, 5.88-5.83 and 5.56-5.30 (br, 2H), 4.61-4.58 and 4.16-4.12 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.62-3.26 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.67-2.46 (m, 4H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.18-1.44 (m, 9H)。

実施例 9-9 : N, N - ジメチル - 1 - (3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) - L - プロリンアミド

25

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 437 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.30-7.07 (m, 7H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.88-4.84 and 4.41-4.37 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.69-3.59 and 3.46-3.37 (m, 2H), 3.14-2.84 (m, 8H), 2.70-2.48 (m, 4H), 2.33-2.01 (m, 2H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 2H)。

5

実施例 9-10 : N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチル-3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパンアミド

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 370 (M+H)⁺ ;

10 NMR : δ 7.32-7.10 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.57-3.36 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 5H), 2.70-2.57 (m, 4H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

実施例 9-11 : 1- (3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) ピロリジン-3-オール

15 TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 382 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.32-7.08 (m, 7H), 6.84-6.77 (m, 2H), 4.50-4.41 (br, 1H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.71-3.24 (m, 4H), 2.91 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.68-2.46 (m, 4H), 2.04-1.41 (m, 8H)。

20 実施例 9-12 : 3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} -N- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) プロパンアミド

TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 396 (M+H)⁺ ;

25 NMR : δ 7.32-7.08 (m, 7H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.77-5.65 (br, 1H), 3.95-3.48 (m, 6H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.00-1.39 (m, 10H)。

実施例 9-13 : 3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } -N- (ピリジン-2-イルメチル) プロパンアミド

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 403 (M+H)⁺ ;

- 5 NMR : δ 8.51-8.49 (m, 1H), 7.62 (dt, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.31-7.08 (m, 9H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.71-6.58 (br, 1H), 4.53 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

実施例 9-14 : N- (2-ヒドロキシエチル) -3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパンアミド

10

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 356 (M+H)⁺ ;

- NMR : δ 7.32-7.07 (m, 7H), 6.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.87-5.72 (br, 1H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.63 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

15

実施例 9-15 : N- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] -3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパンアミド

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 400 (M+H)⁺ ;

- 20 NMR : δ 7.32-7.07 (m, 7H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.02-5.87 (br, 1H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.70 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.52-3.38 (m, 6H), 2.89 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.86-1.41 (m, 6H)。

実施例 9-16 : N- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) -3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパンアミド

- 25 TLC : Rf 0.14 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 434 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.30-7.12 (m, 7H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

実施例 9-17 : N-(3-ヒドロキシフェニル)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパンアミド

TLC : Rf 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 404 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30-7.07 (m, 9H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.63 (dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 4H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

実施例 9-18 : N-(3-シアノフェニル)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパンアミド

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 413 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.83 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.41-7.12 (m, 10H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

実施例 9-19 : N-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパンアミド

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos., 40V) : 452 (M+H)⁺ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.00 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.13 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.40 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.83 (t,

J=6.6Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 2H)。

実施例 9-20 : N- [3- (アミノスルホニル) フェニル] - 3- { 4-
[(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパンアミド

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 MS (APCI, Pos. 40V) : 467 (M+H)⁺;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H),
7.49-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.27-7.10 (m, 6H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H),
3.88 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.74-1.54
(m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

10 実施例 9-21 : N- (4-クロロ-3-シアノフェニル) - 3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパンアミド

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 447 (M+H)⁺;

NMR : δ 7.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.39 (d,
15 J=8.7Hz, 1H), 7.30-7.11 (m, 8H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.6Hz, 2H),
2.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.55-1.44 (m,
2H)。

実施例 9-22 : N- { 3- [(1E) -N-ヒドロキシエタンイミドイル
] フェニル } - 3- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル }

20 プロパンアミド

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI, Pos. 40V) : 445 (M+H)⁺;

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.17 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.2Hz, 1H),
7.60-7.54 (m, 1H), 7.30-7.09 (m, 9H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J=6.6Hz,
25 2H), 2.82 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.54 (m,
4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

実施例 9-23 : [(2S) - 1 - (3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) ピロリジン-2-イル] メタノール

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR : δ 7.32-7.09 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.65 (dd, J=11.4, 3.0Hz, 1H), 3.55 (dd, J=11.2, 8.0Hz, 1H), 3.45-3.23 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 2.08-1.42 (m, 10H)。

実施例 9-24 : [(2R) - 1 - (3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) ピロリジン-2-イル] メタノール

10 TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR : δ 7.32-7.09 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.65 (dd, J=11.4, 3.0Hz, 1H), 3.55 (dd, J=11.4, 8.0Hz, 1H), 3.45-3.23 (m, 2H), 2.93 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 2.08-1.41 (m, 10H)。

15 実施例 10-1 ~ 実施例 10-2

4 - (4 - フェニルブトキシ) 桂皮酸の代わりに相当するスルホン酸化合物を、(2S) - プロリノールの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 10-1 : { (2S) - 1 - [(2 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) スルホニル] ピロリジン-2-イル} メタノール

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (MALDI, Pos.) : 470 (M+K)⁺, 454 (M+Na)⁺, 432 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.30-7.10 (m, 7H), 6.84 (m, 2H), 3.93 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.48 (br, 1H), 2.08-1.64 (m, 8H), 1.52 (m, 2H)。

実施例 10-2 : 2- ({ (2S) -2- [(ベンジロキシ) メチル] ピロ
リジン-1-イル } スルホニル) -1- { 4- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] フェニル } エタノール

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

5 MS (MALDI, Pos.) : 576 (M+K)⁺, 560 (M+Na)⁺ ;

NMR : δ 7.36-7.16 (m, 12H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.25-5.16 (m, 1H),
4.61-4.49 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.94 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.64-3.16 (m,
6H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.06-1.62 (m, 8H), 1.54-1.46 (m, 2H)。

実施例 11 : 7- (ベンジルオキシ) -4-メチル-1, 2-ジヒドロナフ
10 タレン

操作 (1) : 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-
オン (24.3 g) のアセトン (160 mL) 溶液に室温で臭化ベンジル (29.4
mL) および炭酸カリウム (31.1 g) を加え、40℃で3.5時間攪拌した。
不溶物をろ過後、ろ液を濃縮し、t-ブチルメチルエーテル-ヘキサン (1 :
15 4) 混合溶媒にて洗浄し、6- (ベンジロキシ) -3, 4-ジヒドロナフタ
レン-1 (2H)-オン (34.5 g) を得た。

操作 (2) : 得られた6- (ベンジロキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレ
ン-1 (2H)-オン (34.5 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に
メチルマグネシウムブロミド (3Mジエチルエーテル溶液、55 mL) を0℃
20 で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、氷-飽和塩化アン
モニウム水溶液にあげ、2N塩酸を加え室温で3時間攪拌した。酢酸エチル
にて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得
られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル
= 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (24.8 g) を得
25 た。

TLC : Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 251 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 7.26-7.49 (m, 5H), 7.09-7.21 (m, 1H), 6.67-6.90 (m, 2H),
5.60-5.81 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.74 (t, J=7.96Hz, 2H), 2.17-2.31 (m, 2H),
1.94-2.08 (m, 3H)。

- 5 実施例 12 : 6- (ベンジルオキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-
-ナフタレンカルボアルデヒド

オキシ塩化リン (26.7 g) に 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) を滴下し、20 分攪拌した。ここに、実施例 11 で製造した化合物 (24.8 g) のジクロロメタン (60 mL) 溶液をゆっくり滴下し、室温で 90 分攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、氷にあけしばらく放置後、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2) 混合溶媒にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた固体を *t*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (19.9 g) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 15 MS : 279 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.31 (s, 1H), 7.29-7.62 (m, 6H), 6.70-6.98 (m, 2H), 5.11 (s, 2H),
2.63-2.80 (m, 2H), 2.38-2.61 (m, 5H)。

実施例 13 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタ
レンカルボアルデヒド

- 20 チオアニソール (35 mL) に 0℃ でトリフルオロ酢酸 (140 mL) を加え、
ここに実施例 12 で製造した化合物 (9.17 g) を少しずつ加え、室温にて 4
時間攪拌した。反応液を氷にあけ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、*t*-
ブチルメチルエーテルにて洗浄した。水層に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチル
にて抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム
25 クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) にて精製し、
以下の物性値を有する標題化合物 (6.03 g) を得た。

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 189 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.31 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H),
6.70 (d, J=2.6Hz, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 2H)。

- 5 実施例 14 : 6- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボアルデヒド

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オンの代わりに実施例 13 で製造した化合物を、臭化ベンジルの代わりに 1-ブロモ-3- (4-フルオロフェニル) プロパンを用いて、実施例 1 の操作 (1) と
10 同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 324 (M⁺), 109 ;

NMR : δ 10.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.50, 5.50Hz, 2H), 6.97 (t, J=8.50Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.50Hz, 1H), 3.99 (t, J=6.00Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 5H), 2.04-2.14 (m, 2H)。
15

実施例 15 : N- ({ 6- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレン } メチル) エタンアミン

6- (4-フェニルプロキシ) -2-ホルミルナフタレンの代わりに実施
20 例 14 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりにエチルアミンを用いて、実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 821 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 707 (2M+H)⁺, 354 (M+H)⁺, 352, 309, 156 ;

25 NMR (CD₃OD) : δ 7.15-7.24 (m, 3H), 6.92-7.02 (m, 2H), 6.64-6.73 (m, 2H), 3.93 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.83 (m, 6H), 2.21-2.32 (m, 2H),

2.06 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.14Hz, 3H)。

実施例 16 : (4R) - 4 - ベンジル - 3 - プロピオニル - 1, 3 - オキサ
ゾリジン - 2 - オン

- (4R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (60 g) の
5 テトラヒドロフラン (600 mL) 溶液に、 -78°C で n - ブチルリチウム /
ヘキサン溶液 (1.54 M、230 mL) をゆっくり滴下し、そのまま 30 分間攪
拌した。ここにプロピオニルクロリド (30.9 mL) を少しずつ加え、30 分
間攪拌した。反応液に水を加え、室温に昇温後、酢酸エチルにて抽出した。
有機層を、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮し、以下の物性値を
10 有する標題化合物 (79.4 g) を得た。

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR : δ 7.13-7.42 (m, 5H), 4.60-4.76 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 2H), 3.31 (dd,
J=13.20, 3.20Hz, 1H), 2.86-3.09 (m, 2H), 2.77 (dd, J=13.20, 9.70Hz, 1H),
1.21 (t, J=7.30Hz, 3H)。

- 15 実施例 17 : (4R) - 4 - ベンジル - 3 - [(2S) - 3 - (4 - クロロ
フェニル) - 2 - メチルプロパノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

- 実施例 16 で製造した化合物 (10 g) のテトラヒドロフラン (80 mL)
溶液に、 -78°C でナトリウムヘキサメチルジシラジド / テトラヒドロフラ
20 ン溶液 (1 M、49.3 mL) を滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。ここに 4 -
クロロベンジルプロミド (10.6 g) を滴下し、 -78°C で 7 時間攪拌した。
反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有
機層を、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮し、得られた固体をヘキサンに
て洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (12.8 g) を得た。

- 25 TLC : Rf 0.57 (トルエン : アセトン = 20 : 1) ;

MS : 360, 358 (M+H)⁺, 178 ;

NMR : δ 7.13-7.40 (m, 7H), 6.97-7.16 (m, 2H), 4.56-4.79 (m, 1H),
4.00-4.25 (m, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.8Hz,
3H)。

実施例 18 : (2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-メチル-1-ブ
5 ロパノール

水素化ホウ素リチウム (1.35 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液
に、0℃で実施例 17 で製造した化合物 (10.1 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下し、そのまま 4 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナ
トリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて
10 洗浄し、乾燥後溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、以下の物性値を
有する標題化合物 (4.80 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 186, 184 (M+H)⁺, 168, 166, 153, 151, 131, 125 ;

15 NMR : δ 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H),
2.75 (dd, J=13.5, 6.1Hz, 1H), 2.39 (dd, J=13.5, 8.1Hz, 1H), 1.82-2.00 (m,
1H), 1.30 (t, J=5.5Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 19 : 6 - { [(2S) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-メチル
プロピル] オキシ } - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカル
20 ボアルデヒド

実施例 18 で製造した化合物 (2.00 g)、実施例 13 で製造した化合物 (2.03 g) およびトリフェニルホスフィン (3.38 g) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、0℃で 1, 1'-アソピス (N, N-ジメチルホルムアミド) (2.23 g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃
25 縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :
酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合

物 (3.90 g) を得た。

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 357, 355 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.32 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10

- 5 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.80 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.84 (dd, J=13.1, 6.7Hz, 1H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.44-2.62 (m, 6H), 2.14-2.32 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H)。

- 実施例 20 : メチル 3- [({ 6- [(2S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) アミノ] プロパノアート

6- (4-フェニルブトキシ) - 2-ホルミルナフタレンの代わりに実施例 19 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりに β-アラニンメチルエステルを用いて、実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) 。

実施例 21 : メチル 3- { (t-ブトキシカルボニル) [(6- { [(2S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ } - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] アミノ } プロパノ

- 20 アート

実施例 20 で製造した化合物 (300 mg) のジクロロメタン (3 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.15 mL) および二炭酸ジ t-ブチル (Boc₂O) (192 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、
25 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 → 6 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (295

mg) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

MS : 544, 542 (M+H)⁺, 488, 486, 341, 339 ;

NMR : δ 7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.65-6.74 (m, 2H), 4.13-4.23 (m, 2H), 3.76 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.33-3.50 (m, 2H), 2.85 (dd, J=13.5, 6.4Hz, 1H), 2.68 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.46-2.64 (m, 3H), 2.11-2.29 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 22 : 3- { (t-ブトキシカルボニル) [(6- { [(2S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] アミノ } プロパン酸

実施例 21 で製造した化合物 (295 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、メタノール (4 mL) および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (280 mg) を得た。

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS : 530, 529 (M+H)⁺, 474, 472, 341, 339 ;

NMR : δ 7.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.64-6.74 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 2.85 (dd, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 2.58-2.74 (m, 4H), 2.52 (dd, J=13.4, 7.5Hz, 1H), 2.11-2.28 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 23 : N- (3- { [(6- { [(2S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] アミノ } プロパノイル) メタンスルホンアミド

実施例 3 で製造した化合物の代わりに実施例 2-2 で製造した化合物を、ベンゼンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用いて、実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

5 4) ;

MS (FAB, Neg.) : 505, 503 (M-H)⁻ ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.67-6.77 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.22 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (dd, J=13.5, 6.5Hz, 1H), 2.71-2.80 (m, 10 2H), 2.48-2.62 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 4H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 23-1 ~ 実施例 23-2

メタンスルホンアミドの代わりに相当するスルホンアミドを用いて、実施例 23 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 実施例 23-1 : N- (3- { [(6- { [(2S) -3- (4-クロロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] アミノ} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

20 4) ;

MS (FAB, Pos.) : 569, 567 (M+H)⁺, 341, 339 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.90 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 2H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.74 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.1Hz, 2H), 25 2.80-2.89 (m, 1H), 2.73 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.49 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.01 (d,

J=6.8Hz, 3H)。

実施例 23-2 : N- (3- { [(6- { [(2S) -3- (4-クロロフェ
ニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ
-2-ナフタレニル) メチル] アミノ} プロパノイル) -3, 5-ジメチル
5 -4-イソキサゾールスルホンアミド

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :
4) ;

MS (FAB, Neg.) : 586, 584 (M-H)⁻ ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d,
10 J=8.4Hz, 2H), 6.67-6.78 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.18
(t, J=6.1Hz, 2H), 2.84 (dd, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H),
2.54-2.62 (m, 4H), 2.51 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.25-2.39 (m, 5H), 2.07-2.26 (m,
4H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 24 : 6- { [(2S) -3- (4-フルオロフェニル) -2-メチ
15 ルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカ
ルボアルデヒド

4-クロロベンジルプロミドの代わりに4-フルオロベンジルプロミドを
用いて、実施例 17 → 実施例 18 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物
性値を有する標題化合物を得た。

20 TLC : Rf 0.86 (ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1) ;

MS : 339 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.32 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H),
6.90-7.02 (m, 2H), 6.77 (dd, J=8.42, 2.56Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.56Hz, 1H),
3.80 (d, J=5.85Hz, 2H), 2.84 (dd, J=13.63, 6.50Hz, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H),
25 2.50 (s, 3H), 2.41-2.62 (m, 3H), 2.09-2.33 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25 : N- [(6- { [(2S) -3- (4-フルオロフェニル) -

2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフ
タレニル) メチル] エタンアミン

- 6 - (4-フェニルブトキシ) - 2-ホルミルナフタレンの代わりに実施
例 2 4 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりにエチルアミンを用いて、
5 実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 1 0 :
1) ;

M S : 849 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺, 366, 356, 323 ;

- NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.23 (m, 3H), 6.92-7.02 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 2H),
10 3.77 (d, J=6.04Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.84 (dd, J=13.36, 6.40Hz, 1H),
2.65-2.73 (m, 2H), 2.70 (q, J=7.23Hz, 2H), 2.54 (dd, J=13.36, 7.68Hz, 1H),
2.09-2.31 (m, 3H), 2.06 (t, J=1.46Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.23Hz, 3H), 1.00 (d,
J=6.77Hz, 3H)。

実施例 2 5 - 1 ~ 実施例 2 5 - 1 0

- 15 エチルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 2 5 と同
様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 2 5 - 1 : 1 - (6 - { [(2 S) - 3 - (4-フルオロフェニル)
- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナ
フタレニル) - N, N-ジメチルメタンアミン

- 20 T L C : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 1 0 :
1) ;

M S : 849 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 368 (M+H)⁺, 323 ;

- NMR (CD₃OD) : δ 7.08-7.25 (m, 3H), 6.90-7.03 (m, 2H), 6.61-6.74 (m, 2H),
3.76 (d, J=5.85Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.83 (dd, J=13.36, 6.40Hz, 1H),
25 2.61-2.73 (m, 2H), 2.53 (dd, J=13.36, 7.87Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.09-2.30
(m, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-2 : 1- [(6- { [(2S) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] アゼチジン

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

5 1) ;

MS : 873 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 380 (M+H)⁺, 368, 323 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.23 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H),

3.76 (d, J=6.40Hz, 2H), 3.34-3.42 (m, 6H), 2.84 (dd, J=13.54, 6.59Hz, 1H),

2.61-2.69 (m, 2H), 2.54 (dd, J=13.54, 7.68Hz, 1H), 2.10-2.26 (m, 4H), 2.09

10 (t, J=1.56Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-3 : 1- [(6- { [(2S) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] ピロリジン

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

15 1) ;

MS : 901 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 823, 394 (M+H)⁺, 323 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.11-7.23 (m, 3H), 6.88-7.05 (m, 2H), 6.61-6.75 (m, 2H),

3.76 (d, J=5.49Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.47-2.90 (m, 8H), 2.08 (s, 3H),

2.01-2.36 (m, 3H), 1.77-1.92 (m, 4H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H)。

20 実施例 25-4 : (3R) - 1- [(6- { [(2S) - 3- (4-フルオ
ロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒ
ドロ- 2-ナフタレニル) メチル] - 3-ピロリジノール

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :

1) ;

25 MS : 933 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 410 (M+H)⁺, 323 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.23 (m, 3H), 6.93-7.02 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 2H),

4.31-4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J=6.22Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.48-2.93 (m, 8H),
2.24-2.35 (m, 2H); 2.10-2.24 (m, 2H), 2.07 (t, J=1.46Hz, 3H), 1.66-1.78 (m,
1H), 1.00 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-5 : (3S) - 1 - [(6 - { [(2S) - 3 - (4-フルオ
5 ロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒ
ドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-ピロリジノール

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 933 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 410 (M+H)⁺, 323 ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.22 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H),
4.31-4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J=5.67Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.49-2.94 (m, 8H),
2.25-2.35 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.00
(d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-6 : t-ブチル { 1 - [(6 - { [(2S) - 3 - (4-フ
15 ルオロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-
ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-ピロリジニル} カルバマート
TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 509 (M+H)⁺, 497, 323, 187 ;

20 NMR : δ 7.08-7.21 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.66-6.73 (m, 2H),
4.73-4.94 (m, 1H), 4.08-4.23 (m, 1H), 3.76 (d, J=6.04Hz, 2H), 3.23 (s, 2H),
2.45-2.92 (m, 6H), 2.11-2.39 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.43
(s, 9H), 1.00 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-7 : { (2S) - 1 - [(6 - { [(2S) - 3 - (4-フル
25 オロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジ
ヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 2-ピロリジニル} メタノール

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 424 (M+H)⁺, 323, 114 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.11-7.24 (m, 3H), 6.91-7.04 (m, 2H), 6.63-6.74 (m, 2H),
 5 3.76 (d, J=5.85Hz, 1H), 3.45-3.65 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.84 (dd, J=13.45, 6.31Hz, 1H), 2.61-2.76 (m, 3H), 2.53 (dd, J=13.45, 7.87Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91-2.45 (m, 6H), 1.63-1.81 (m, 3H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H).

実施例 25-8 : { (2R) -1- [(6- { [(2S) -3- (4-フル
 10 オロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジ
 ヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -2-ピロリジニル} メタノール

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 424 (M+H)⁺, 323, 114 ;

15 NMR (CD₃OD) : δ 7.10-7.24 (m, 3H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.61-6.74 (m, 2H),
 3.77 (d, J=6.04Hz, 2H), 3.45-3.67 (m, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.84 (dd, J=13.45, 6.50Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.54 (dd, J=13.45, 7.50Hz, 1H),
 2.09 (s, 3H), 1.91-2.48 (m, 6H), 1.64-1.82 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.77Hz, 3H).

実施例 25-9 : (2S) -1- [(6- { [(2S) -3- (4-フルオ
 20 ロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジ
 ヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -2- (1-ピロリジニルメチル) ピロ
 リジン

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

25 MS : 477 (M+H)⁺, 323 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.21 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H),

3.76 (d, J=5.85Hz, 2H), 3.63 (d, J=12.44Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.22 (d, J=12.26Hz, 1H), 3.01-3.13 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-2.89 (m, 14H), 1.59-1.88 (m, 7H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 25-10 : 1- [(6- { [(2S) - 3- (4-フルオロフェニ
5 ル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
-ナフタレニル) メチル] - 4-メチル-1, 4-ジアゼパン
TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 987 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 437 (M+H)⁺, 323, 115 ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.09-7.22 (m, 3H), 6.89-7.04 (m, 2H), 6.60-6.74 (m, 2H),
3.76 (d, J=6.40Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.71-2.88 (m, 9H), 2.60-2.68 (m, 2H),
2.53 (dd, J=13.54, 7.87Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.09-2.22
(m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 26 : 6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル) - 2-メチ
15 ルプロピル] オキシ} - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカ
ルボアルデヒド

(4R) - 4-ベンジル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの代わりに
(4S) - 4-ベンジル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを用いて、実
施例 16 → 実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物
20 を得た。

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 339 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.32 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H),
6.92-7.01 (m, 2H), 6.78 (dd, J=8.60, 2.56Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.56Hz, 1H),
25 3.80 (d, J=5.85Hz, 2H), 2.84 (dd, J=13.63, 6.50Hz, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H),
2.50 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 3H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 27 : N- ({ 6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロポキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル)
エタンアミン

6 - (4 - フェニルプロトキシ) - 2 - ホルミルナフタレンの代わりに実施
例 26 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりにエチルアミンを用いて、
実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

MS : 849 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 735 (2M+H)⁺, 368 (M+H)⁺, 366, 323 ;

10 NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.22 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H),
3.76 (d, J=5.67Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.84 (dd, J=13.54, 6.40Hz, 1H),
2.64-2.73 (m, 4H), 2.54 (dd, J=13.54, 7.78Hz, 1H), 2.10-2.31 (m, 3H), 2.06
(s, 3H), 1.16 (t, J=7.23Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.77Hz, 3H)。

実施例 28 : 1 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレ
ンカルボアルデヒド

6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン (300 m g)
のトルエン (3 m L) 溶液に、0℃で、N, N - ジメチルホルムアミド (0.39
m L) およびオキシ塩化リン (0.49 m L) を滴下し、70℃で6時間撹拌し
た。反応液を氷にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて
20 洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフ
イー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) にて精製し、以下の物
性値を有する標題化合物 (285 m g) を得た。

TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 224, 222 (M⁺), 193, 158, 115 ;

25 NMR : δ 10.34 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H),
6.75 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.9Hz,

2H)。

実施例 29 : 1-クロロ-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボアルデヒド

実施例 28 で製造した化合物 (1.50 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、0℃で、塩化アルミニウム (4.46 g) を加え、50℃で6時間攪拌した。反応液に氷にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: テトラヒドロフラン=5:1→3:1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (842 mg) を得た。

10 TLC : Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR : δ 10.33 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.40Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.40, 2.60Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.60Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H)。

実施例 30 : 1-クロロ-6- { [(2S) -3-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロピル] オキシ } -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボアルデヒド

実施例 13 で製造した化合物の代わりに実施例 29 で製造した化合物を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20 TLC : Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) ;

MS : 377, 375 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.33 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.81 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.75-2.90 (m, 3H), 2.50-2.68 (m, 3H), 2.15-2.31 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H)。

実施例 31 : N- ({ 1- [(1-クロロ-6- { [(2S) -3-(4-

クロロフェニル) - 2 - メチルプロピル] オキシ} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル) メチル] - 3 - アゼチジニル} カルボニル) メタンスルホンアミド

- 5 6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ホルミルナフタレンの代わりに実施例 30 で製造した化合物を、ベンゼンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

- 10 MS : 539, 537 (M+H)⁺, 361, 359 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.54 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.60Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.40, 2.60Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.60Hz, 1H), 4.13 (d, J=8.20Hz, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (d, J=5.70Hz, 2H), 3.36-3.51 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 3H), 2.55 (dd, J=13.50, 7.80Hz, 1H), 2.39-2.49

- 15 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.80Hz, 3H)。

実施例 31-1 ~ 実施例 31-2

メタンスルホンアミドの代わりに相当するスルホンアミド化合物を用いて、実施例 31 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 実施例 31-1 : N - ({ 1 - [(1 - クロロ - 6 - { [(2S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロピル] オキシ} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル) メチル] - 3 - アゼチジニル} カルボニル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

- 25 MS : 637, 635 (M+H)⁺, 361, 359 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.54 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.24 (d,

- J=8.60Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.00 (t, J=8.70Hz, 2H), 6.79 (dd, J=8.60, 2.60Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.60Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (d, J=5.90Hz, 2H), 3.40-3.56 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 3H), 2.55 (dd, J=13.50, 7.80Hz, 1H), 2.43 (t, J=8.50Hz, 2H), 2.11-2.27 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.80Hz, 3H)。

- 実施例 3 1-2 : N- ({ 1 - [(1 - クロロ - 6 - { [(2 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロピル] オキシ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル) メチル] - 3 - アゼチジニル } カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾールスルホンアミド
- 10 TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

MS : 620, 618 (M+H)⁺, 361, 359 ;

- NMR (CD₃OD) : δ 7.54 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.60Hz, 2H), 6.79 (dd, J=8.60, 2.60Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.60Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 6H), 3.81 (d, J=5.90Hz, 2H), 3.35-3.50 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (dd, J=13.50, 7.80Hz, 1H), 2.42 (t, J=8.40Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11-2.29 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.80Hz, 3H)。

実施例 3 2 : 3 - メトキシフェニル トリフルオロメタンスルホナート

- 3 - メトキシフェノール (5 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に 0℃ でピリジン (15.6 mL) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.08 mL) を滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、濃縮した。得られた残さに *t*-ブチルメチルエーテルを加え、1 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、
- 25 飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (10.0 g) を得た。

TLC : Rf 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 256 (M⁺), 123 ;

NMR : δ 7.35 (t, J=8.32Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.32, 2.38Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.32, 2.38Hz, 1H), 6.81 (t, J=2.38Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

5 実施例 33 : 1-イソブチル-3-メトキシベンゼン

実施例 32 で製造した化合物 (2 g) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、1-メチル-2-ピロリドン (5.2 mL)、トリス (2, 4-ペンタンジオナト) 鉄 (III) (413.5 mg) およびイソブチルマグネシウムブロミド (2M ジエチルエーテル溶液、4.68 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。

- 10 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、t-ブチルメチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1 \rightarrow 20 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (922.5 mg) を得た。

15 TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) ;

MS (EI, Pos.) : 164 (M⁺), 121, 107 ;

NMR : δ 7.17 (t, J=7.78Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (d, J=7.32Hz, 2H), 1.78-1.94 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.59Hz, 6H)。

実施例 34 : 4-イソブチル-2-メトキシベンズアルデヒド

- 20 N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (389 mg) のヘキサン (15 mL) 溶液に、-78°C で t-ブチルリチウム/ペンタン溶液 (1.6 M, 2.09 mL) を滴下し攪拌した。ここに実施例 33 で製造した化合物 (500 mg) のヘキサン (6 mL) 溶液を滴下し、そのまま 6 時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液
- 25 に、0°C でこの反応液を滴下後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけた。溶媒を濃縮し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩

化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（183 mg）を得た。

5 TLC : Rf 0.66 （ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

MS (EI, Pos.) : 192 (M⁺), 174, 150, 149, 121, 91；

NMR : δ 10.39 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.87Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.87Hz, 1H), 6.73 (d, J=0.91Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.51 (d, J=7.32Hz, 2H), 1.83-1.98 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.59Hz, 6H)。

10 実施例 35 : (4-イソブチル-2-メトキシフェニル) メタノール

実施例 34 で製造した化合物（171 mg）のメタノール（10 mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（100 mg）を加え、1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さに、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、*t*-ブチルメチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1→10：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（175 mg）を得た。

TLC : Rf 0.44 （ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

20 MS (EI, Pos.) : 194 (M⁺), 151, 137, 123, 91；

NMR : δ 7.15 (d, J=7.50Hz, 1H), 6.72 (dd, J=7.50, 1.40Hz, 1H), 6.67 (d, J=1.40Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.79-1.94 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

実施例 36 : 6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -

25 1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボアルデヒド

実施例 13 で製造した化合物の代わりに実施例 35 で製造した化合物を用

いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得

た。

た。

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 365 (M+H)⁺, 177 ;

- 5 NMR : δ 10.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.68Hz, 1H),
6.84-6.93 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86
(s, 3H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.48 (d,
J=7.14Hz, 2H), 1.80-1.97 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.59Hz, 6H)。

- 実施例 37 : 1 - { 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキ
10 シ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } - N , N - ジメ
チルメタンアミン

6 - (4 - フェニルブトキシ) - 2 - ホルミルナフタレンの代わりに実施
例 36 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりにジメチルアミンを用いて、
実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;
MS : 901 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 787 (2M+H)⁺, 394 (M+H)⁺, 349, 323, 177 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.27 (d, J=7.68Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.23Hz, 1H),
6.71-6.82 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H),
20 2.48 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.21-2.30 (m, 8H), 2.06 (s, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H),
0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

実施例 37-1 ~ 実施例 37-5

ジメチルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 37 と
同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 25 実施例 37-1 : [1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジ
ル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル

) - 3 - アゼチジニル] メタノール

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 985 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 871 (2M+H)⁺, 436 (M+H)⁺, 349, 177 ;

- 5 NMR (CD₃OD) : δ 7.23-7.29 (m, 2H), 6.71-6.83 (m, 4H), 5.01-5.06 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (t, J=8.97Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63 (d, J=5.12Hz, 2H), 3.53 (t, J=7.96Hz, 2H), 2.77-2.93 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.48 (d, J=7.32Hz, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.82-1.96 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

- 10 実施例 37-2 : 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) ピロリジン

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

- 15 MS : 953 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 839 (2M+H)⁺, 420 (M+H)⁺, 349, 177 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.26 (d, J=7.68Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.23Hz, 1H), 6.71-6.80 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.59-2.72 (m, 6H), 2.47 (d, J=7.32Hz, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.78-1.96 (m, 5H), 0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

- 20 実施例 37-3 : 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

- 25 MS : 949 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 835 (2M+H)⁺, 418 (M+H)⁺, 349, 177 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.13-7.32 (m, 2H), 6.61-6.85 (m, 4H), 5.82 (s, 2H), 5.02

(s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.57 (m, 6H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.48 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.79-1.97 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

実施例 37-4 : 3- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -1, 3-チアゾリジン

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 875 (2M+H)⁺, 438 (M+H)⁺, 349, 177 ;

10 NMR : δ 7.32 (d, J=7.50Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.23Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.75 (dd, J=7.50, 1.37Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.37Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.12 (t, J=6.22Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.22Hz, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.47 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.59Hz, 6H)。

15 実施例 37-5 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) アゾカン

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

20 MS : 462 (M+H)⁺, 349, 177 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.26 (d, J=7.68Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.42Hz, 1H), 6.69-6.82 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.51-2.61 (m, 4H), 2.48 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.81-1.97 (m, 1H), 1.48-1.75 (m, 10H), 0.91 (d, J=6.59Hz, 6H)。

25 実施例 38 : N- [2- ({ [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル } アミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド

ピペリジンの代わりにN-ベンゼンスルホニル-1, 2-エチレンジアミンを用いて、実施例5と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 MS : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺, 275 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.77-7.83 (m, 2H), 7.61-7.73 (m, 3H), 7.44-7.58 (m, 3H),
7.31-7.38 (m, 1H), 7.10-7.29 (m, 7H), 4.07 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.80 (s, 2H),
3.00 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.65 (t, J=6.40Hz, 2H),
2.08-2.19 (m, 2H)。

10 実施例 38-1 ~ 実施例 38-3

N-ベンゼンスルホニル-1, 2-エチレンジアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例38と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 38-1 : 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル

15] メチル} - 3-アゼチジンカルボキサミド

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :
1) ;

MS : 749 (2M+H)⁺, 375 (M+H)⁺, 275 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.62-7.81 (m, 3H), 7.08-7.44 (m, 8H), 4.07 (t, J=6.22Hz,
20 2H), 3.89 (s, 2H), 3.67 (t, J=8.51Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.30-3.43 (m,
1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H)。

実施例 38-2 : N-メチル-1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -
2-ナフチル] メチル} - 3-アゼチジンカルボキサミド

25 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 90 : 10 :
1) ;

MS : 389 (M+H)⁺, 275 ;

NMR : δ 7.60-7.74 (m, 3H), 7.04-7.42 (m, 8H), 6.04-6.23 (m, 1H), 4.07 (t, $J=6.31\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.46 (t, $J=7.59\text{Hz}$, 2H), 3.38 (dd, $J=7.59$, 6.15Hz, 2H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 5H), 2.11-2.23 (m, 2H)。

実施例 38-3 : 3- ({ [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチ
5 ル] メチル } アミノ) プロパンニトリル

TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

MS (EI) : 344 (M^+), 275, 157, 91 ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.64-7.77 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.06-7.32 (m, 7H),
4.07 (t, $J=6.22\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.78-2.92 (m, 4H), 2.61 (t, $J=6.95\text{Hz}$,
10 2H), 2.07-2.19 (m, 2H)。

実施例 39 : t-ブチル (2-シアノエチル) { [6- (3-フェニルプロ
ポキシ) -2-ナフチル] メチル } カルバマート

実施例 20 で製造した化合物の代わりに実施例 38-3 で製造した化合物
を用いて、実施例 21 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化
15 物を得た。

TLC : Rf 0.77 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : 444 (M^+), 388, 343, 275, 157 ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.58-7.79 (m, 3H), 7.11-7.38 (m, 8H), 4.64 (s, 2H), 4.07
(t, $J=6.22\text{Hz}$, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.53-2.72 (m, 2H),
20 2.07-2.19 (m, 2H), 1.40-1.64 (m, 9H)。

実施例 40 : t-ブチル [3- (ヒドロキシアミノ) -3-イミノプロピ
ル] { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル } カルバ
マート (化合物 40 a) および t-ブチル [3- (ヒドロキシアミノ) -
3- (ヒドロキシイミノ) プロピル] { [6- (3-フェニルプロポキシ)
25 -2-ナフチル] メチル } カルバマート (化合物 40 b)

実施例 39 で製造した化合物 (510 mg) のジエチルエーテル (10 mL)

- ーテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液に、トリエチルアミン (0.32 mL) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (159.4 mg) を加え、60℃で11時間、80℃で16時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、
- 5 以下の物性値を有する本発明化合物 40a (46.3 mg) および本発明化合物 40b (169.5 mg) を得た。

化合物 40a：

- TLC：Rf 0.19 (クロロホルム：メタノール=10：1)；
- MS：955 (2M+H)⁺, 478 (M+H)⁺, 422, 378, 275；
- 10 NMR： δ 7.50-7.76 (m, 3H), 7.02-7.36 (m, 8H), 4.70-4.94 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (t, J=6.31Hz, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.60Hz, 2H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

化合物 40b：

- TLC：Rf 0.29 (クロロホルム：メタノール=10：1)；
- 15 MS：987 (2M+H)⁺, 494 (M+H)⁺, 438, 394, 275；
- NMR： δ 7.50-7.75 (m, 3H), 7.03-7.35 (m, 8H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (t, J=6.31Hz, 2H), 3.35-3.65 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.60Hz, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

- 実施例 41：t-ブチル [2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル] { [6-(3-フェニルプロボキシ)-2-ナフチル] メチル} カルバマート
- 20

- 実施例 40 で製造した化合物 40a (46 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、カルボニルジイミダゾール (23.4 mg) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、
- 25 飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さのトルエン (1.5 mL) 溶液を80℃で1.5時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残さを

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：1）にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（5.7 mg）を得た。

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

MS：907 (2M+H)⁺, 504 (M+H)⁺, 404；

- 5 NMR (CD₃OD)：δ 7.57-7.76 (m, 3H), 7.08-7.35 (m, 8H), 4.58 (s, 2H), 4.07 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.46-3.63 (m, 2H), 2.84 (t, J=7.60Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 9H)。

実施例 42：3-〔2-（〔6-（3-フェニルプロポキシ）-2-ナフチル〕メチル〕アミノ〕エチル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5（4

- 10 H）-オン 塩酸塩

実施例 41 で製造した化合物（5.7 mg）のジオキサン（0.5 mL）溶液に 0℃で 4N 塩化水素／ジオキサン溶液（1 mL）を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物（3.3 mg）を得た。

- 15 TLC：Rf 0.33（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

MS：807 (2M+H)⁺, 404 (M+H)⁺, 360, 275；

NMR (CD₃OD)：δ 7.75-7.95 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 7H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.45 (t, J=7.04Hz, 2H), 3.00 (t,

- 20 J=7.04Hz, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H)。

実施例 42-1：N, N'-ジヒドロキシ-3-（〔6-（3-フェニルプロポキシ）-2-ナフチル〕メチル）アミノ）プロパンイミダミド 二塩酸塩

- 25 実施例 41 で製造した化合物の代わりに実施例 40 b で製造した化合物を用いて、実施例 42 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 787 (2M+H)⁺, 394 (M+H)⁺, 275 ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.94-7.97 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H),
5 7.12-7.29 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H),
3.02-3.10 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H)。

実施例 43 : 4-メチル-7-(4-フェニルブトキシ)-1, 2-ジヒドロナフタレン

臭化ベンジルの代わりに1-ブロモ-4-フェニルブタンを用いて、実施
10 例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.61 (ジクロロメタン : ヘキサン = 2 : 5) ;

MS (EI) : 292 (M⁺), 160, 145, 91 ;

NMR : δ 7.05-7.35 (m, 6H), 6.58-6.76 (m, 2H), 5.60-5.76 (m, 1H),
3.84-4.04 (m, 2H), 2.57-2.79 (m, 4H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 3H),
15 1.75-1.85 (m, 4H)。

実施例 44 : N-メチル-N-{2-[6-(4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-ナフタレニリデン] エチリデン} メタンアミノ
ウムクロリド

実施例 11 で製造した化合物の代わりに実施例 43 で製造した化合物を用
20 いて、実施例 12 と同様の操作を行った。この操作中の抽出時に生じた不溶
物をろ取し、乾燥し以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS : 348 (M+H)⁺ ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.78 (d, J=11.16Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.15Hz, 1H),
25 7.10-7.29 (m, 5H), 7.01 (d, J=11.16Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.15, 2.56Hz, 1H),
6.82 (d, J=2.56Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.07 (t,

J=6.13Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.22Hz, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 4H)。

実施例 45 : N, N-ジメチル-2-[6-(4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレニルデン] エタンアミン

- 5 実施例 44 で製造した化合物 (20 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に、
-78℃でボロハイドライド・ポリマーサポータード (アルドリッチ社製、
Cat.No 32, 864-2) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液
を濃縮後、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (18.5 mg) を得た。

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 MS : 813 (2M+CF₃CO₂H+H)⁺, 699 (2M+H)⁺, 350 (M+H)⁺, 305, 173 ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.50 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.08-7.29 (m, 5H), 6.68 (dd,
J=8.78, 2.56Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.56Hz, 1H), 5.85-5.94 (m, 1H), 3.89-3.98
(m, 2H), 3.15 (d, J=7.14Hz, 2H), 2.61-2.76 (m, 4H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.29
(s, 6H), 1.71-1.84 (m, 6H)。

- 15 実施例 53 : N'-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル) ベンゼンカルボキ
シイミダミド

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.2 g)、4-(ヒドロキシメチル) ベンゾニ
トリル (5.0 g)、炭酸水素ナトリウム (12.6 g) のメタノール (50 mL)
溶液を20時間加熱還流した。反応液をセライト (商品名) にてろ過した。

- 20 ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。本品は、さらに精
製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 :
1) ;

NMR : δ 7.61 (d, J=8.10Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.10Hz, 2H), 4.61 (s, 2H)。

- 25 実施例 54 : {4-[5-(4-イソブチルフェニル)-1, 2, 4-オキ
サジアゾール-3-イル] フェニル} メタノール

実施例 5 3 で製造した化合物の N, 'N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に 4-イソブチル安息香酸 (6.7 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (7.28 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (5.1 g) を加え、室温で 30 分撹拌した後、14
5 0℃で 2 時間撹拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合液 (10 : 1) で抽出した。抽出物を 0.5N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 → 1 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.14 g) を得た。

10 TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS : 309 (M+H)⁺, 161 ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.13 (d, J=8.60Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.42Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.42Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.61 (d, J=7.14Hz, 2H), 1.86-2.04 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.59Hz, 6H)。

15 実施例 5 5 : 4-[5-(4-イソブチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] ベンズアルデヒド

塩化オキサリル (1.74 mL) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、-78℃でジメチルスルホキシド (2.13 mL) を加えた。反応液を -78℃で 10 分間撹拌した後、実施例 5 4 で製造した化合物 (2.14 g) および N, N-ジイ
20 ソプロピルエチルアミン (14.6 mL) を -78℃で加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残さを酢酸エチルで希釈した。有機層を 0.5 mol/L 硫酸水素カリウム水溶液、1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精
25 製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.4 g) を得た。

TLC : Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (FAB, Pos.) : 307 (M+H)⁺ ;

NMR : δ 10.11 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.23Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.42Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.42Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.23Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.32Hz, 2H), 1.82-2.07 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.59Hz, 6H)。

- 5 実施例 56 : 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 3 - [4 - (1 - ピロリジニルメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

6 - (4 - フェニルブトキシ) - 2 - ホルミルナフタレンの代わりに実施例 55 で製造した化合物を、ピペリジンの代わりにピロリジンを用いて、実施例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC : R_f 0.76 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

MS : 723 (2M+H)⁺, 362 (M+H)⁺ ;

- NMR (CD₃OD) : δ 8.11 (d, J=8.42Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.42Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.61-2.68 (m, 4H), 2.59 (d, J=7.32Hz, 2H), 1.88-2.02 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 4H), 0.94 (d, J=6.59Hz, 6H)。
- 15

実施例 57 : 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - イソキノリノール 塩酸塩

- 3 - ヒドロキシフェネチルアミン塩酸塩 (3.0 g) のメタノール (6 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (37% 水溶液、2.7 mL) および触媒量の濃塩酸を加え、45℃で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテル-メタノール (1 : 2) 混合溶媒で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.8 g) を得た。
- 20

- TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;
- 25

MS (FAB, Pos.) : 150 (M+H)⁺ ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.02 (d, J=8.42Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.42, 2.47Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.47Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.44 (t, J=6.40Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.40Hz, 2H)。

実施例 58 : t-ブチル 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)

5 -イソキノリンカルボキシラート

実施例 20 で製造した化合物の代わりに実施例 57 で製造した化合物を用いて、実施例 21 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

10 MS (FAB, Pos., Glycerin+m-NBA) : 250 (M+H)⁺, 194 ;

NMR : δ 6.96 (d, J=8.23Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.23, 2.58Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.58Hz, 1H), 4.86-5.26 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.61 (t, J=5.95Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.95Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

実施例 59 : t-ブチル 6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オ

15 キシ} -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボキシラート

3-メトキシフェノールの代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いて、実施例 32 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (FAB, Pos., Glycerin+m-NBA) : 382 (M+H)⁺, 380, 326 ;

20 NMR : δ 7.13-7.21 (m, 1H), 7.00-7.13 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.66 (t, J=5.85Hz, 2H), 2.85 (t, J=5.85Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

実施例 60 : t-ブチル 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボキシラート

実施例 59 で製造した化合物 (0.56 g) の N, N-ジメチルホルムアミド
25 (3 mL) 溶液にシアン化亜鉛 (173 mg) およびテトラキストリフェニル
ホスフィンパラジウム (173 mg) を加え、80℃で18時間攪拌した。反

応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、*t*-ブチルメチルエーテルにて抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0→3：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（130 mg）を得た。

5 T L C : Rf 0.36 （ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）。

実施例 6 1 : *t*-ブチル 6-[5-(4-イソブチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-イソキノリンカルボキシラート

4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリルの代わりに実施例 6 0 で製造した化合物を用いて、実施例 5 3 → 実施例 5 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : Rf 0.53 （ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

M S (FAB, Pos., Glycerin+m-NBA) : 434 (M+H)⁺, 378, 376 ;

NMR : δ 8.12 (d, J=8.05Hz, 2H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.05Hz, 2H),
15 7.21-7.27 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.76Hz, 2H), 2.94 (t, J=5.76Hz, 2H), 2.58 (d, J=7.14Hz, 2H), 1.81-2.05 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.94 (d, J=6.77Hz, 6H)。

実施例 6 2 : 6-[5-(4-イソブチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩
20 酸塩

実施例 4 1 で製造した化合物の代わりに実施例 6 1 で製造した化合物を用いて、実施例 4 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : Rf 0.58 （クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：10：
25 1）；

M S (FAB, Pos., Glycerin+m-NBA) : 487 (M+H+m-NBA)⁺, 426

(M+H+Glycerin)⁺, 334 (M+H)⁺;

NMR (CD₃OD) : δ 8.13 (d, J=8.42Hz, 2H), 7.99-8.07 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.55 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.61 (d, J=7.50Hz, 2H), 1.83-2.06 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.59Hz, 6H)。

- 5 実施例 6 3 - 1 : 2 - [[(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル] ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ] エタノール

- 実施例 5 - 1 2 で製造した化合物の 5 % 酢酸 / ジクロロエタン溶液 (0.2M、0.06 mL) と N - メチルピロール - 2 - カルボアルデヒドのジクロロエタン
10 溶液 (0.5 M、0.072 mL) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.6 mg) を加えて室温で 20 時間振とうした。反応液をメタノール (0.1 mL) とジクロロエタン (0.3 mL) で希釈し、ポリスチレン・スルホン・ヒドラジド (2.74 mmol/g、90 mg、アルゴノート社製、Cat. No 800272) を加えて 18 時間振とう後、D - シリーズ・ランタン・スルホン酸 (0.150 m
15 mol/g、1 ピン、ミモト・社製、Cat. No MIL1025) を加えて室温で 2 時間振とうした。D - シリーズ・ランタン・スルホン酸を取り出し、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノールで順次洗浄後、10 % トリエチルアミン - メタノール (0.4 mL) に浸して 1 時間振とうした。溶出液を回収し、D - シリーズ・ランタン・スルホン酸を再度 10 % トリエチルアミ
20 ン - メタノール (0.4 mL) に浸して 1 時間振とうした。溶出液を合わせて濃縮し以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

HPLC 保持時間 (分) : 3.89 ;

MS : 457 (M+H)⁺。

実施例 6 3 - 2 ~ 実施例 6 3 - 6 1

- 25 N - メチルピロール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 6 3 - 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有す

る本発明化合物を得た。

実施例 63-2 : 2- [[(5-メチル-2-フリル) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

5 HPLC 保持時間 (分) : 3. 88 ;

MS : 458 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-3 : 2- [{ [5- (ヒドロキシメチル) -2-フリル] メチル} ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

10 HPLC 保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 474 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-4 : 2- [ベンジル ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 93 ;

15 MS : 454 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-5 : 2- [(2, 3-ジメトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4. 00 ;

MS : 514 (M+H)⁺.

20 実施例 63-6 : 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4. 02 ;

MS : 514 (M+H)⁺.

25 実施例 63-7 : 2- [({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 06 ;

MS : 544 (M+H)⁺, 181.

実施例 63-8 : 2- [(2, 5-ジメトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

5 HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

MS : 514 (M+H)⁺.

実施例 63-9 : 2- { ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ } エタノール

10 HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

MS : 522 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-10 : 2- [(2-メチルベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

15 MS : 468 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-11 : 3- { [(2-ヒドロキシエチル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] メチル } ペンゾニトリル

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

20 MS : 479 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-12 : 2- [(3-フルオロベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 472 (M+H)⁺, 303.

25 実施例 63-13 : 2- [(3-フルオロ-4-メトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ]

エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 502 (M+H)⁺, 303.

- 5 実施例 63-14 : 2- [(3-フェノキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 13 ;

MS : 546 (M+H)⁺.

実施例 63-15 : 2- [(3-メトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 484 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-16 : 2- [({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミノ] エタノール

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3. 91 ;

MS : 544 (M+H)⁺.

実施例 63-17 : 2- [[4- (ベンジルオキシ) -3-メトキシベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

- 20 HPLC保持時間 (分) : 4. 11 ;

MS : 590 (M+H)⁺.

実施例 63-18 : 2- [[3- (ベンジルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

- 25 HPLC保持時間 (分) : 4. 15 ;

MS : 560 (M+H)⁺.

実施例 63-19: 2- [[(2-クロロ-3-キノリニル) メチル] ({
6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ
] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

5 MS : 541, 539 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-20: 2- { [(2-ヒドロキシエチル) ({6- [(5-フェ
ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] メチル} -8
-キノリノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

10 MS : 521 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-21: 2- [(3-メチルベンジル) ({6- [(5-フェ
ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

MS : 468 (M+H)⁺, 303.

15 実施例 63-22: 4- { [(2-ヒドロキシエチル) ({6- [(5-フェ
ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] メチル} ベン
ゾニトリル

HPLC 保持時間 (分) : 3.89 ;

MS : 479 (M+H)⁺, 303.

20 実施例 63-23: 2- [(4-フルオロベンジル) ({6- [(5-フェ
ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

MS : 472 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-24: 2- [(4-フェノキシベンジル) ({6- [(5-フェ
ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

25

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS : 546 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-25 : 2- [(4-メトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

5 MS : 484 (M+H)⁺, 303, 214.

実施例 63-26 : 2- [[4- (ベンジルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

10 MS : 560 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-27 : 2- [(1-ナフチルメチル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS : 504 (M+H)⁺, 303.

15 実施例 63-28 : 2- [[(4-メトキシ-1-ナフチル) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

MS : 534 (M+H)⁺, 171.

20 実施例 63-29 : 2- [[3, 4-ビス (ベンジルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

MS : 666 (M+H)⁺.

25 実施例 63-30 : 2- [({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) (1H-ピロール-2-イルメチル) アミノ] エタノール

ノール

HPLC保持時間(分) : 3. 89 ;

MS : 364 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-31 : 2- [[(3-メチル-2-チエニル) メチル] ({6
5 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) アミノ]
エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 97 ;

MS : 474 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-32 : 2- { ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
10 2-ナフチル} メチル) [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ}
エタノール

HPLC保持時間(分) : 4. 04 ;

MS : 522 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-33 : 2- [[(2Z) - 3, 7-ジメチル-2, 6-オクタ
15 ジエニル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル}
メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 4. 21 ;

MS : 500 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-34 : 2- [({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
20 2-ナフチル} メチル) (プロピル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 84 ;

MS : 406 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-35 : 2- [ブチル ({6- [(5-フェニルペンチル) オキ
シ] - 2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

25 HPLC保持時間(分) : 3. 91 ;

MS : 420 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-36 : 2- [(3-フリルメチル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

MS : 444 (M+H)⁺, 303.

- 5 実施例 63-37 : 2- [(2, 6-ジメトキシベンジル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

MS : 514 (M+H)⁺.

- 10 実施例 63-38 : 2- [[4- (アリルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

MS : 510 (M+H)⁺, 303.

- 15 実施例 63-39 : 2- [[4- (オクチルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 50 ;

MS : 582 (M+H)⁺.

- 20 実施例 63-40 : 2- [[4- (ヘプチルオキシ) ベンジル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 43 ;

MS : 568 (M+H)⁺, 303.

- 25 実施例 63-41 : 2- [(1, 3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル)

アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 498 (M+H)⁺, 303。

実施例 63-42 : 2- [(2-ヒドロキシエチル) ({6- [(5-フェ
5 ニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 406 (M+H)⁺, 303。

実施例 63-43 : 2- [(3, 7-ジメチル-6-オクテニル) ({6-
[(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エ
10 タノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 22 ;

MS : 502 (M+H)⁺, 303。

実施例 63-44 : 2- [[2- (t-ブチルスルファニル) ベンジル] (
{6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミ
15 ノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 17 ;

MS : 542 (M+H)⁺。

実施例 63-45 : 2- { ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ
20 } エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 08 ;

MS : 538 (M+H)⁺, 303。

実施例 63-46 : 2- [{2- [(4-クロロフェニル) スルファニル]
ベンジル} ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル}
25 メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 22 ;

MS : 596 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-47 : 2- [[(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 71 ;

MS : 524 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-48 : 2- [({4- [(2E) -4-メチル-2-ペンテニル] -3-シクロヘキセン-1-イル} メチル) ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

10 HPLC保持時間 (分) : 4. 33 ;

MS : 540 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-49 : 2- [({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] エタノール

15 HPLC保持時間 (分) : 3. 86 ;

MS : 461 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-50 : 2- [[2- (ベンジルオキシ) エチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

20 HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

MS : 498 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-51 : 2- [[3- (5-メチル-2-フリル) プチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

25 HPLC保持時間 (分) : 4. 06 ;

MS : 500 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-52 : 2- [({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) ({ 5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル]
- 2-フリル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 15 ;

5 MS : 588 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-53 : 2- [({ 5- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル)
フェニル] - 2-フリル} メチル) ({ 6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] - 2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 24 ;

10 MS : 622 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-54 : 2- [({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) ({ 5- [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル]
] - 2-フリル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 4. 21 ;

15 MS : 604 (M+H)⁺, 303.

実施例 63-55 : 2- [[4- (ジメチルアミノ) ベンジル] ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 82 ;

20 MS : 497 (M+H)⁺, 353, 304, 195, 134.

実施例 63-56 : 2- [({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) (4-ピリジニルメチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 56 ;

MS : 455 (M+H)⁺, 303, 153.

25 実施例 63-57 : 2- [({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) (2-キノリニルメチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 4. 04 ;

MS : 505 (M+H)⁺。

実施例 63-58 : 2- [[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピ
ラゾール-4-イル) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ
5] -2-ナフチル} メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 99 ;

MS : 548 (M+H)⁺, 185。

実施例 63-59 : 2- [[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル
) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル
10 メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 56 ;

MS : 458 (M+H)⁺, 364, 303。

実施例 63-60 : 2- [[(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル
ル) メチル] ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル
15 } メチル) アミノ] エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 71 ;

MS : 520 (M+H)⁺。

実施例 63-61 : 2- { ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) [(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)
20 メチル] アミノ } エタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 86 ;

MS : 520 (M+H)⁺。

実施例 64-1 ~ 実施例 64-39

ベンゼンスルホンアミドの代わりに相当するスルホンアミド化合物を用い
25 て、実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 64-1 : 3-メチル-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプ

ロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホン
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 74 ;

MS : 989 (2M+H)⁺, 495 (M+H)⁺。

- 5 実施例 64-2 : 4-メチル-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホン
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 989 (2M+H)⁺, 495 (M+H)⁺。

- 10 実施例 64-3 : 2-クロロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホン
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 71 ;

MS : 517, 515 (M+H)⁺。

- 15 実施例 64-4 : 3-クロロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホン
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

MS : 517, 515 (M+H)⁺。

- 20 実施例 64-5 : 4-クロロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホン
アミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 517, 515 (M+H)⁺。

- 25 実施例 64-6 : 2-フルオロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホ

ンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 69 ;

MS : 997 (2M+H)⁺, 499 (M+H)⁺.

実施例 64-7 : 3-フルオロ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニル
5 プロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホ
ンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 997 (2M+H)⁺, 499 (M+H)⁺.

実施例 64-8 : 4-フルオロ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニル
10 プロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホ
ンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 73 ;

MS : 997 (2M+H)⁺, 499 (M+H)⁺.

実施例 64-9 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フ
15 エニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -2- (トリフルオロメチル)
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 549 (M+H)⁺.

実施例 64-10 : N- [4- ({ [3- ({3- [4- (3-フェニルプ
20 ロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] アミノ } スルホニ
ル) フェニル] アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 59 ;

MS : 538 (M+H)⁺.

実施例 64-11 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ)
25 フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] メタンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 53 ;

MS : 837 (2M+H)⁺, 419 (M+H)⁺.

実施例 64-12 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] エタンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 58 ;

5 MS : 865 (2M+H)⁺, 433 (M+H)⁺.

実施例 64-13 : 5-メチル-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -2-ピリジンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 65 ;

10 MS : 991 (2M+H)⁺, 496 (M+H)⁺.

実施例 64-14 : 5-クロロ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -2-チオフェンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 78 ;

15 MS : 523, 521 (M+H)⁺.

実施例 64-15 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 78 ;

20 MS : 565 (M+H)⁺.

実施例 64-16 : 3-シアノ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 71 ;

25 MS : 506 (M+H)⁺, 370.

実施例 64-17 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ)

フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -3- (トリフルオロメチル)
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 83 ;

MS : 549 (M+H)⁺。

- 5 実施例 64-18 : 4-*t*-ブチル-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 93 ;

MS : 537 (M+H)⁺。

- 10 実施例 64-19 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -4-ビニルベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

MS : 507 (M+H)⁺。

- 15 実施例 64-20 : 2-メチル-N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -2-プロパンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 62 ;

MS : 921 (2M+H)⁺, 461 (M+H)⁺。

- 20 実施例 64-21 : (+) -1- (7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-1-イル) -N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] メタンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

- 25 MS : 555 (M+H)⁺。

実施例 64-22 : (-) -1- (7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ

[2. 2. 1] ヘプター-1-イル) -N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] メタンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

5 MS : 555 (M+H)⁺.

実施例 64-23 : 3-クロロ-2-メチル-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 81 ;

10 MS : 531, 529 (M+H)⁺.

実施例 64-24 : 3-フルオロ-4-メチル-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

15 MS : 513 (M+H)⁺.

実施例 64-25 : 3, 5-ジフルオロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

20 MS : 517 (M+H)⁺.

実施例 64-26 : 2, 4-ジフルオロ-N-[3-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 72 ;

25 MS : 517 (M+H)⁺.

実施例 64-27 : 2, 5-ジフルオロ-N-[3-({3-[4-(3-

フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼ
ンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 73 ;

MS : 517 (M+H)⁺。

- 5 実施例 64-28 : 2, 6-ジフルオロ-N-[3-({3-[4-(3-
フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼ
ンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 69 ;

MS : 517 (M+H)⁺。

- 10 実施例 64-29 : 3, 4-ジフルオロ-N-[3-({3-[4-(3-
フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼ
ンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 517 (M+H)⁺。

- 15 実施例 64-30 : 2-メトキシ-4-メチル-N-[3-({3-[4-(
(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル]
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 74 ;

MS : 525 (M+H)⁺, 370。

- 20 実施例 64-31 : 3-クロロ-4-メチル-N-[3-({3-[4-(
3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベ
ンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 84 ;

MS : 531, 529 (M+H)⁺。

- 25 実施例 64-32 : 2, 5-ジメトキシ-N-[3-({3-[4-(3-
フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼ

ンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 70 ;

MS : 541 (M+H)⁺, 370.

実施例 64-33 : 5-クロロ-2-フルオロ-N- [3- ({3- [4-
5 (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル]
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 80 ;

MS : 535, 533 (M+H)⁺.

実施例 64-34 : 3-クロロ-2-フルオロ-N- [3- ({3- [4-
10 (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル]
ベンゼンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

MS : 535, 533 (M+H)⁺.

実施例 64-35 : 2, 6-ジクロロ-N- [3- ({3- [4- (3-フ
15 エニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] ベンゼン
スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 551, 549 (M+H)⁺.

実施例 64-36 : N- [3- ({3- [4- (3-フェニルプロポキシ)
20 フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -3-チオフエンスルホンア
ミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 66 ;

MS : 973 (2M+H)⁺, 487 (M+H)⁺, 370.

実施例 64-37 : 5-クロロ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニル
25 プロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -3-チオフエ
ンスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 523, 521 (M+H)⁺。

実施例 64-38 : 6-クロロ-N- [3- ({3- [4- (3-フェニル
プロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -3-ピリジン

5 スルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 73 ;

MS : 518, 516 (M+H)⁺。

実施例 64-39 : 3, 5-ジメチル-N- [3- ({3- [4- (3-フ
ェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} アミノ) プロパノイル] -4-イ

10 ソキサゾールスルホンアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 71 ;

MS : 500 (M+H)⁺。

実施例 65-1 ~ 実施例 65-54

- 6- (4-フェニルブトキシ) -2-ホルミルナフタレンの代わりに6-
15 (4-フェニルペンチルオキシ) -2-ホルミルナフタレンを、ピペリジン
の代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 5 と同様の操作をし、以
下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 65-1 : 1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-
ナフチル} メチル) アゾカン

20 HPLC保持時間 (分) : 4. 02 ;

MS : 416 (M+H)⁺。

実施例 65-2 : 3- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-
ナフチル} メチル) -1, 3-チアゾリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

25 MS : 392 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-3 : 1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-

ナフチル} メチル) - 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール

HPLC保持時間 (分) : 3. 86 ;

MS : 372 (M+H)⁺, 303。

5 実施例 65-4 : [(2S) - 1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) - 2 - ピロリジニル] メタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 80 ;

MS : 404 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-5 : 1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) - 3 - ピロリジノール

10 HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

MS : 390 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-6 : [1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) - 2 - ピペリジニル] メタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 86 ;

15 MS : 418 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-7 : 1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) - 3 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

MS : 431 (M+H)⁺, 303。

20 実施例 65-8 : 3-メチル-1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) ピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 402 (M+H)⁺。

25 実施例 65-9 : 3, 5-ジメチル-1 - ({ 6 - [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル} メチル) ピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 02 ;

MS : 416 (M+H)⁺。

実施例 65-10 : [1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -
2-ナフチル} メチル) -3-ピペリジニル] メタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 78 ;

5 MS : 418 (M+H)⁺。

実施例 65-11 : 4-メチル-1- ({6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] -2-ナフチル} メチル) ピペリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 402 (M+H)⁺。

10 実施例 65-12 : 2- [1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ]
] -2-ナフチル} メチル) -4-ピペリジニル] エタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 80 ;

MS : 432 (M+H)⁺。

15 実施例 65-13 : 1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2
-ナフチル} メチル) -4- (2-ピリジニル) ピペラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 60 ;

MS : 466 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-14 : 1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2
-ナフチル} メチル) アゼパン

20 HPLC 保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 402 (M+H)⁺。

実施例 65-15 : (2S) -2- (メトキシメチル) -1- ({6- [(5-
フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) ピロリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 91 ;

25 MS : 418 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-16 : 2- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2

ーナフチル} メチル) デカヒドロイソキノリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 10 ;

MS : 442 (M+H)⁺。

- 5 実施例 65-17 : (2S) - 1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 58 ;

MS : 457 (M+H)⁺, 303, 159。

- 10 実施例 65-18 : 1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 3 - ピペリジノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

MS : 404 (M+H)⁺, 303。

- 15 実施例 65-19 : 1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 73 ;

MS : 431 (M+H)⁺, 303。

- 20 実施例 65-20 : 2 - [4 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 1 - ピペラジニル] ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 91 ;

- MS : 467 (M+H)⁺, 303, 165。

実施例 65-21 : N - [1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 3 - ピロリジニル] アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 431 (M+H)⁺, 303。

- 25 実施例 65-22 : N - メチル - N - [1 - ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) - 3 - ピロリジニル] アセトアミド

ド

HPLC保持時間 (分) : 3. 82 ;

MS : 445 (M+H)⁺, 303.

- 実施例 65-23 : N-エチル-N- [1- ({6- [(5-フェニルペン
5 チル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミ
ド

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

MS : 459 (M+H)⁺.

- 実施例 65-24 : 1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2
10 -ナフチル} メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 389 (M+H)⁺, 303.

- 実施例 65-25 : 1-メチル-4- ({6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] -2-ナフチル} メチル) -1, 4-ジアゼパン
15 HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 417 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-26 : 1-エチル-4- ({6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] -2-ナフチル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 60 ;

- 20 MS : 417 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-27 : [(2R) -1- ({6- [(5-フェニルペンチル)
オキシ] -2-ナフチル} メチル) -2-ピロリジニル] メタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 80 ;

MS : 404 (M+H)⁺, 303.

- 25 実施例 65-28 : (2R) -2- (メトキシメチル) -1- ({6- [(5-
5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 93 ;

MS : 418 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-29 : N- [(3R) -1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 431 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-30 : N- [(3S) -1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

10 MS : 431 (M+H)⁺.

実施例 65-31 : cis-2- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) デカヒドロイソキノリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 08 ;

MS : 442 (M+H)⁺.

15 実施例 65-32 : (3R) -1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 389 (M+H)⁺.

20 実施例 65-33 : (3S) -1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 389 (M+H)⁺.

実施例 65-34 : (3S) -N, N-ジメチル-1- ({6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -3-ピロリジンアミ

25 ン

HPLC保持時間 (分) : 3. 56 ;

MS : 417 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-35 : N-メチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 58 ;

5 MS : 403 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-36 : N, N-ジメチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 56 ;

MS : 417 (M+H)⁺, 303.

10 実施例 65-37 : 3- [1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) -4-ピペリジニル] フェノール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 480 (M+H)⁺, 303.

15 実施例 65-38 : N, N-ジエチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 62 ;

MS : 445 (M+H)⁺, 303.

20 実施例 65-39 : 2, 5-ジメチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) ピロリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 402 (M+H)⁺.

実施例 65-40 : 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル } メチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 89 ;

25 MS : 386 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-41 : N, N-ジエチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペン

チル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 3-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3.99 ;

MS : 487 (M+H)⁺。

実施例 65-42 : 2-メチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル)

5 オキシ] - 2-ナフチル} メチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3.91 ;

MS : 388 (M+H)⁺。

実施例 65-43 : (3R) - 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 3-ピロリジノール

10 HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

MS : 390 (M+H)⁺, 303。

実施例 65-44 : [1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 4-ピペリジニル] メタノール

HPLC保持時間 (分) : 3.78 ;

15 MS : 418 (M+H)⁺。

実施例 65-45 : 1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 1, 4-ジアゼパン

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

MS : 403 (M+H)⁺, 303。

20 実施例 65-46 : (1R, 4R) - 2- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2.

1] ヘプタン

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

MS : 401 (M+H)⁺, 303。

25 実施例 65-47 : 2- [4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-ナフチル} メチル) - 1-ピペラジニル] ベンゾニトリル

HPLC保持時間 (分) : 3. 99 ;

MS : 490 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-48 : 4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 1, 4-ジアゼパン-1-カルボアルデヒド

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 69 ;

MS : 431 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-49 : 4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 2-ピペラジノン

HPLC保持時間 (分) : 3. 67 ;

10 MS : 805 (2M+H)⁺, 403 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-50 : (2S) -N, N-ジメチル-1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 2-ピロリジンカル
ボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

15 MS : 445 (M+H)⁺, 303.

実施例 65-51 : 2-メチル-3- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 1, 3-チアゾリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

MS : 406 (M+H)⁺, 303.

20 実施例 65-52 : 2- [4- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル] エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 47 ;

MS : 447 (M+H)⁺, 303, 145.

実施例 65-53 : 3- [1- ({ 6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 2-
-ナフチル } メチル) - 4-ピペリジニル] - 1H-インドール

25] - 2-ナフチル } メチル) - 4-ピペリジニル] - 1H-インドール

HPLC保持時間 (分) : 4. 02 ;

MS : 503 (M+H)⁺。

実施例 65-54 : 2-[4-({6-[(5-フェニルペンチル) オキシ]
]-2-ナフチル} メチル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ニコチノニ
トリル

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

MS : 505 (M+H)⁺。

実施例 66-1 ~ 実施例 66-118

ペペリジンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 37 と同様
の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10 実施例 66-1 : [(2S) -1-({6-[(4-イソブチル-2-メト
キシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニ
ル} メチル) -2-ピロリジニル] メタノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.85 ;

MS : 899 (2M+H)⁺, 450 (M+H)⁺, 349, 177。

15 実施例 66-2 : 1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル
) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル)
-3-ピロリジノール

HPLC 保持時間 (分) : 3.80 ;

MS : 871 (2M+H)⁺, 436 (M+H)⁺, 349, 177。

20 実施例 66-3 : 1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル
) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル)
-4-フェニルピペラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS : 511 (M+H)⁺, 349, 177。

25 実施例 66-4 : 1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル
) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル)

－4－（2－メトキシフェニル）ピペラジン

HPLC保持時間（分）：4.06；

MS：541 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例66-5：4－（{6－[（4－イソブチル－2－メトキシベンジル
5）オキシ]－1－メチル－3,4－ジヒドロ－2－ナフタレニル}メチル）
－1－ピペラジンカルボアルデヒド

HPLC保持時間（分）：3.75；

MS：925 (2M+H)⁺, 349, 177。

実施例66-6：エチル 4－（{6－[（4－イソブチル－2－メトキシ
10 ベンジル）オキシ]－1－メチル－3,4－ジヒドロ－2－ナフタレニル}
メチル）－1－ピペラジンカルボキシラート

HPLC保持時間（分）：3.92；

MS：507 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例66-7：1－（{6－[（4－イソブチル－2－メトキシベンジル
15）オキシ]－1－メチル－3,4－ジヒドロ－2－ナフタレニル}メチル）
－4－メチルピペラジン

HPLC保持時間（分）：3.57；

MS：897 (2M+H)⁺, 449 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例66-9：4－（{6－[（4－イソブチル－2－メトキシベンジル
20）オキシ]－1－メチル－3,4－ジヒドロ－2－ナフタレニル}メチル）
モルホリン

HPLC保持時間（分）：3.85；

MS：871 (2M+H)⁺, 349, 177。

実施例66-10：4－（{6－[（4－イソブチル－2－メトキシベンジ
25 ル）オキシ]－1－メチル－3,4－ジヒドロ－2－ナフタレニル}メチル
）チオモルホリン

HPLC保持時間(分) : 3. 93 ;

MS : 903 (2M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-11 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル

5) ピペリジン

HPLC保持時間(分) : 3. 94 ;

MS : 867 (2M+H)⁺, 434 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-13 : [1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベン
ジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチ

10 ル) -2-ピペリジニル] メタノール

HPLC保持時間(分) : 3. 89 ;

MS : 464 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-16 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル

15) -3-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間(分) : 3. 79 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-17 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル

20) -3-メチルピペリジン

HPLC保持時間(分) : 4. 00 ;

MS : 895 (2M+H)⁺, 448 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-18 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル

25) -3, 5-ジメチルピペリジン

HPLC保持時間(分) : 4. 06 ;

MS : 923 (2M+H)⁺, 462 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-20 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -4-ピペリジノール

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 899 (2M+H)⁺, 450 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-21 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -4-メチルピペリジン

10 HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

MS : 895 (2M+H)⁺, 448 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-22 : 4-ベンジル-1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) ピペリジン

15 HPLC保持時間 (分) : 4. 15 ;

MS : 524 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-24 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -4-(2-ピリジニル) ピペラジン

20 HPLC保持時間 (分) : 3. 63 ;

MS : 512 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-25 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) デカヒドロキノリン

25 HPLC保持時間 (分) : 4. 12 ;

MS : 975 (2M+H)⁺, 488 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-26 : 2- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

5 MS : 963 (2M+H)⁺, 482 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-27 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) アゼパン

HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

10 MS : 895 (2M+H)⁺, 448 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-28 : (2S) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2- (メトキシメチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 97 ;

15 MS : 464 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-29 : 2- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) デカヒドロイソキノリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 12 ;

20 MS : 975 (2M+H)⁺, 488 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-30 : (2S) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2- (1-ピロリジニルメチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 59 ;

25 MS : 503 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-32 : N- { [(2S) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-

2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2-ピロリジニル} メチル} アニリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 11 ;

MS : 525 (M+H)⁺, 349, 177.

- 5 実施例 66-33 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 74 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺, 349, 177.

- 10 実施例 66-34 : 1- (2-クロロフェニル) -4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 15 ;

MS : 545 (M+H)⁺, 349, 177.

- 15 実施例 66-35 : 2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 513 (M+H)⁺, 349, 177.

- 20 実施例 66-36 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) アゾナン

HPLC保持時間 (分) : 4. 11 ;

MS : 476 (M+H)⁺, 349, 177.

- 25 実施例 66-37 : 1-アセチル-4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタ

レニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 349, 177.

5 実施例 66-38 : N-[1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシ
ベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}
メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 78 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺, 349, 177.

10 実施例 66-39 : N-[1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシ
ベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}
メチル) -3-ピロリジニル] -N-メチルアセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 86 ;

MS : 491 (M+H)⁺, 349, 177.

15 実施例 66-40 : N-エチル-N-[1-({6-[(4-イソブチル-
2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナ
フタレニル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 505 (M+H)⁺, 349, 177.

20 実施例 66-41 : t-ブチル [1-({6-[(4-イソブチル-2-
メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタ
レニル} メチル) -3-ピロリジニル] カルバマート

HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

MS : 535 (M+H)⁺, 349, 177.

25 実施例 66-42 : 1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル
) -4-メチル-1, 4-ジアゼパン

HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-43 : 1-エチル-4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ

5 ニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 59 ;

MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-44 : [(2R) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ

10 ニル} メチル) -2-ピロリジニル] メタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 85 ;

MS : 450 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-45 : 4- [4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシ
ベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}

15 メチル) -1-ピペラジニル] フェノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 91 ;

MS : 527 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-46 : (2R) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メト
キシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニ

20 ル} メチル) -2- (メトキシメチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 97 ;

MS : 886 (2M+H)⁺, 420 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-48 : rel- (4aR, 8aS) -2- ({ 6- [(4-イソブ
チル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-

25 2-ナフタレニル} メチル) デカヒドロイソキノリン

HPLC保持時間 (分) : 4. 12 ;

MS : 975 (2M+H)⁺, 488 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-50 : rel- (2R, 6S) -4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2, 6-ジメチルモルホリン

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 96 ;

MS : 927 (2M+H)⁺, 464 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-51 : N- [(3R) -1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

10 HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-52 : N- [(3S) -1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-ピロリジニル] アセトアミド

15 HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 477 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-53 : t-ブチル [(3R) -1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-ピロリジニル] カルバマート

20 HPLC保持時間 (分) : 4. 05 ;

MS : 535 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-54 : t-ブチル [(3S) -1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-ピロリジニル] カルバマート

25 HPLC保持時間 (分) : 4. 05 ;

MS : 535 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-55 : (3R) - 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 59 ;

5 MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-56 : (3S) - 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 59 ;

10 MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-57 : 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - N , N - ジメチル - 3 - ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 59 ;

15 MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-58 : [(3S) - 2 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリニル] メタノール

20 HPLC 保持時間 (分) : 4. 01 ;

MS : 512 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-59 : 3 - [1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル } メチル) - 4 - ピペリジニル] フェノール

25 HPLC 保持時間 (分) : 3. 99 ;

MS : 526 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-60 : N, N-ジエチル-1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-ピロリジンアミン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 63 ;

5 MS : 981 (2M+H)⁺, 491 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-61 : 2- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

HPLC 保持時間 (分) : 4. 07 ;

10 MS : 521 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-62 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) アゼチジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 91 ;

15 MS : 811(2M+H)⁺, 406 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-63 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2, 5-ジメチル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 97 ;

20 MS : 446 (2M+H)⁺, 420 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-64 : (2S) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -2-ピロリジンカルボキサミド

HPLC 保持時間 (分) : 3. 79 ;

25 MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-65 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ

ル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル} メチル)
)- 2, 5 - ジメチルピロリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 98 ;

MS : 448 (M+H)⁺, 349, 177.

- 5 実施例 66-66 : 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル} メチル)
)- 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 93 ;

MS : 863 (2M+H)⁺, 432 (M+H)⁺, 349, 177.

- 10 実施例 66-67 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4. 06 ;

MS : 529 (M+H)⁺, 349, 177.

- 15 実施例 66-68 : 4 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル} メチル)
)- 2, 6 - ジメチルモルホリン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 94 ;

MS : 927 (2M+H)⁺, 464 (M+H)⁺, 349, 177.

- 20 実施例 66-69 : 8 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル} メチル)
)- 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 93 ;

MS : 983 (2M+H)⁺, 492 (M+H)⁺, 349, 177.

- 25 実施例 66-70 : N, N - ジエチル - 1 - ({ 6 - [(4 - イソブチル - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナ

フタレニル} メチル) - 3-ピペリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 4. 05 ;

MS : 533 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-72 : 1'- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
5 ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル
)-1, 4'-ビピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 59 ;

MS : 517 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-73 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
10 ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル
)-2-メチルピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 93 ;

MS : 867 (2M+H)⁺, 434 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-74 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
15 ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル
)-4- (1-ピロリジニル) ピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 57 ;

MS : 503 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-75 : 1- (2-フルオロフェニル) -4- ({6- [(4-
20 イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒ
ドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 10 ;

MS : 529 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-76 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジ
25 ル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル
)-4- (3-メトキシフェニル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 06 ;

MS : 541 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-77 : 2- { 2- [4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
5 ニル} メチル) - 1-ピペラジニル] エトキシ} エタノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 53 ;

MS : 523 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-78 : t-ブチル 4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
10 ニル} メチル) - 1-ピペラジンカルボキシラート

HPLC保持時間 (分) : 4. 03 ;

MS : 535 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-79 : (3R) - 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
15 ル} メチル) - 3-ピロリジノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 80 ;

MS : 871 (2M+H)⁺, 436 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-80 : 1-アリル-4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
20 ニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 62 ;

MS : 949 (2M+H)⁺, 475 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-82 : 1- (シクロヘキシルメチル) - 4- ({ 6- [(4-
イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒ
25 ドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 531 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例 66-83 : 1-(2-エトキシエチル)-4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)ピペラジン

5 HPLC保持時間(分) : 3.66 ;

MS : 507 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例 66-84 : t-ブチル (1S, 4S)-5-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]

10 ヘプタン-2-カルボキシラート

HPLC保持時間(分) : 4.02 ;

MS : 547 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例 66-85 : N-{[(2R)-1-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-2-ピロリジニル]メチル}アニリン

15

HPLC保持時間(分) : 4.12 ;

MS : 525 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例 66-87 : 1-(3,4-ジメチルフェニル)-4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)ピペラジン

20

HPLC保持時間(分) : 4.17 ;

MS : 539 (M+H)⁺, 349, 177。

実施例 66-88 : 1-(2,5-ジメチルフェニル)-4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)ピペラジン

25

HPLC保持時間(分) : 4.21 ;

MS : 539 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-89 : 1- (2-フロイル) -4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

5 HPLC保持時間 (分) : 3. 88 ;

MS : 529 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-90 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4- (2-フェニルエチル) ピペラジン

10 HPLC保持時間 (分) : 3. 77 ;

MS : 539 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-91 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4- (4-ピリジニル) ピペラジン

15 HPLC保持時間 (分) : 3. 57 ;

MS : 512 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-92 : 2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] ベンゾニトリル

20 HPLC保持時間 (分) : 4. 06 ;

MS : 536 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-93 : 3- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] フェノール

25 HPLC保持時間 (分) : 3. 95 ;

MS : 527 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-94 : 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC 保持時間 (分) : 4. 11 ;

5 MS : 547 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-95 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4- (トリフルオロメチル) ピペリジン

HPLC 保持時間 (分) : 4. 01 ;

10 MS : 502 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-96 : 2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] フェノール

HPLC 保持時間 (分) : 3. 98 ;

15 MS : 527 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-97 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4- (テトラヒドロ-2-フラニルカルボニル) ピペラジン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 83 ;

20 MS : 533 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-99 : 1-ベンジル-4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1, 4-ジアゼパン

HPLC 保持時間 (分) : 3. 68 ;

25 MS : 539 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-101 : 4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベン

ジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボアルデヒド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 953 (2M+H)⁺, 349, 177.

- 5 実施例 66-102 : 2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -1-ピペラジニル] -N-イソプロピルアセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 76 ;

MS : 534 (M+H)⁺, 349, 177.

- 10 実施例 66-103 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4-フェニルピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 12 ;

MS : 510 (M+H)⁺, 349, 177.

- 15 実施例 66-104 : 1- (2, 3-ジメチルフェニル) -4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 21 ;

MS : 539 (M+H)⁺, 349, 177.

- 20 実施例 66-105 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -4- (4-メトキシフェニル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 05 ;

MS : 541 (M+H)⁺, 349, 177.

- 25 実施例 66-106 : 2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル

} メチル) -1-ピペラジニル] ピラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 86 ;

MS : 513 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-107 : 1-シクロヘキシル-4- ({6- [(4-イソブチ
5 ル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 71 ;

MS : 517 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-108 : 1- (4-クロロフェニル) -4- ({6- [(4-
10 イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒ
ドロ-2-ナフタレニル} メチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 14 ;

MS : 545 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-109 : 1- ({6- [(4-イソブチル-2-メトキシベン
15 ジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチ
ル) -4- (2-メトキシエチル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 60 ;

MS : 985 (2M+H)⁺, 493 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-110 : 4- {2- [4- ({6- [(4-イソブチル-2-
20 メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタ
レニル} メチル) -1-ピペラジニル] エチル} モルホリン

HPLC保持時間 (分) : 3. 55 ;

MS : 548 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-111 : (2S, 5S) -1- ({6- [(4-イソブチル-
25 2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナ
フタレニル} メチル) -2, 5-ビス (メトキシメチル) ピロリジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 04 ;

MS : 508 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-112 : 4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベン
5 ジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチ
ル) -2-ピペラジノン

HPLC保持時間 (分) : 3. 73 ;

MS : 897 (2M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-113 : (2S) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
10 ニル} メチル) -N, N-ジメチル-2-ピロリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

MS : 491 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-114 : (2R) -1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メ
トキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレ
15 ニル} メチル) -2-ピロリジンカルボキサミド

HPLC保持時間 (分) : 3. 79 ;

MS : 925 (2M+H)⁺, 463 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-115 : 1- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキシベン
ジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチ
20 ル) -4- (2-メチルフェニル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 4. 16 ;

MS : 525 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-116 : 2- [4- ({ 6- [(4-イソブチル-2-メトキ
シベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル
25 } メチル) -1-ピペラジニル] ニコチノニトリル

HPLC保持時間 (分) : 4. 00 ;

MS : 537 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-117 : 3-[4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -1-ピペラジニル] -2-ピラジニカルボニトリル

5 HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

MS : 538 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 66-118 : 6-[4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -1-ピペラジニル] ニコチノニトリル

10 HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

MS : 537 (M+H)⁺, 349, 177.

実施例 67-1 ~ 実施例 67-13

ピペリジンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 27 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 実施例 67-1 : 1-[(6-{ [(2R) -3-(4-フルオロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] アゾカン

HPLC 保持時間 (分) : 3.84 ;

MS : 985 (2M+H)⁺, 436 (M+H)⁺, 323.

20 実施例 67-2 : 1-[(6-{ [(2R) -3-(4-フルオロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] ピロリジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ;

MS : 393 (M+H)⁺, 323.

25 実施例 67-3 : 1-[(6-{ [(2R) -3-(4-フルオロフェニル) -2-メチルプロピル] オキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-

ナフタレニル) メチル] - 3-ピロリジノール

HPLC保持時間 (分) : 3. 60 ;

MS : 410 (M+ H)⁺, 323.

実施例 67-4 : 1- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル
5) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] - 4-フェニルピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 87 ;

MS : 485 (M+H)⁺, 323.

実施例 67-5 : 4- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル
10) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] - 1-ピペラジンカルボアルデヒド

HPLC保持時間 (分) : 3. 58 ;

MS : 873 (2M+H)⁺, 323.

実施例 67-6 : 1- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル
15) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] - 4-メチルピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 42 ;

MS : 423 (M+H)⁺, 323.

実施例 67-7 : 1-ベンジル- 4- [(6- { [(2R) - 3- (4-フ
20 ルオロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-
ジヒドロ- 2-ナフタレニル) メチル] ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 58 ;

MS : 499 (M+H)⁺, 323.

実施例 67-8 : 4- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル
25) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
ナフタレニル) メチル] モルホリン

HPLC保持時間 (分) : 3. 66 ;

MS : 410 (M+H)⁺, 323。

実施例 67-9 : 1- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-
5 ナフタレニル) メチル] ピペリジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 75 ;

MS : 408 (M+H)⁺, 323。

実施例 67-10 : 1- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2
10 -ナフタレニル) メチル] - 4- (2-ピリジニル) ピペラジン

HPLC保持時間 (分) : 3. 45 ;

MS : 486 (M+H)⁺, 323。

実施例 67-11 : 4- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2
15 -ナフタレニル) メチル] - 2-ピペラジノン

HPLC保持時間 (分) : 3. 53 ;

MS : 845 (2M+H)⁺, 323。

実施例 67-12 : N- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2
20 -ナフタレニル) メチル] - N-メチル- 1-ペンタンアミン

HPLC保持時間 (分) : 3. 89 ;

MS : 424 (M+H)⁺, 323。

実施例 67-13 : N- [(6- { [(2R) - 3- (4-フルオロフェニル)
)- 2-メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2
25 -ナフタレニル) メチル] - N, N', N'-トリメチル- 1, 3-プロパンジ
アミン

HPLC保持時間(分) : 3.40 ;

MS : 439 (M+H)⁺, 323.

[生物学的実施例]

以下に示す生物学的実施例において本発明化合物の薬理活性を確認した。

- 5 全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明化合物を評価するための、本発明の測定方法は、測定方法、測定精度および/または測定感度に改良等を加えたものである。以下に詳細を示す。組織プレパラートの作製についても、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、常法となっている方法を活用し、適宜改良等を加えた。

生物学的実施例1 : [³H] - Ph S 1 P の EDG - 6 への結合に対する本発明化合物の阻害作用の測定

[実験方法]

- EDG - 6 を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー (CHO
15) 細胞膜画分を用いて、膜各分 1 mg protein/mL を使用し、96穴アッセイプレート内で反応した。各ウェルに 2×Binding Buffer (100 mmol/L Tris pH 7.5, 200 mM NaCl, 30 mM NaF, 1% BSA) で希釈した vehicle (DMSO) 溶液または2倍濃度のリガンド溶液 80 μL と 40 μL の 10 nmol/L [³H] - Ph S 1 P (5, 5, 6, 6-テトラトリチウムフ
20 イトスフィンゴシン1リン酸 : 本品は以下の方法に従って製造した。文献 (テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 38(34), 6027-6030 (1997)) 記載の方法に準じて製造した化合物 (anti-7 : tert-ブチル (4S) - 4 - [(1S, 2R) - 1 - (ベンジロキシ) - 2-ヒドロキシヘキサ
デカ-3-イン-1-イル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン
25 - 3-カルボキシラート) を、カリウムヘキサメチルジシリルアミド存在下
テトラヒドロフラン中臭化ベンジルと反応させることにより水酸基を保護し、

続いて塩化水素／メタノール溶液で処理し、アセトニド基を脱保護した。得られた化合物を塩化メチレン中テトラゾール存在下N, N-ジエチルー1, 5-ジヒドロ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェピン-3-アミンと反応させた後、メタクロロ過安息香酸により酸化後、ASCA-2触媒（エヌ・イーケムキャット（株）製、活性炭担持の4.5%パラジウム-0.5%白金触媒、ファインケミカル 2002年10月1日号、5-14ページ参照）存在下メタノール中トリチウム雰囲気下で反応させた。得られた化合物を塩化メチレン中、4N塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液で処理して、目的とする化合物を得た。）を加えた後、膜面分溶液40 μ Lを加えて室温で60分反応させた。反応後、96穴UNIFILTERを用いて吸引ろ過し、洗浄バッファー（50mmol/L Tris pH 7.5, 0.5% BSA）50mLで3回洗浄した後、60 $^{\circ}$ Cで45分間乾燥させた。MicroScint20 50 μ L/wellを加えて、プレートをTopSeal-Pでカバーした後、TopCount（Perkin Elmer）で放射活性を計測した。

- 15 [結果] 本発明化合物は、 $[^3\text{H}]$ -PhS1PのEDG-6への結合に対して阻害活性を示した。例えば、実施例27で製造した化合物、実施例37-1で製造した化合物および実施例66-24で製造した化合物のIC₅₀値は、それぞれ26、98および81nmol/Lであった。

生物学的実施例2：血中リンパ球数の測定

- 20 雄性BALB/c系マウスまたは雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）を用いて、被験化合物を経口投与し、4時間後から72時間後に、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。血液中の総白血球数、リンパ球数、好中球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値を多項目自動血球計数装置（SF-3000, Sysmex）にて測定した。評価方法は、溶媒投与群（Vehicle群）における平均血球数を100%とし、各化合物投与群の平均血球数から% of Vehicle値を算出した。被験化合物投与量
- 25

とその用量での% of Vehicle値から、血中血球数を50%にまで落とすのに必要な化合物投与量をED₅₀値として算出した。

〔結果〕本発明化合物は、10mg/kgの投与量において血中リンパ球数を有意に減少させた。

- 5 生物学的実施例3：細胞内カルシウムイオン[Ca²⁺]_iの濃度変化をモニターすることによる本発明化合物のEDGアゴニスト活性の評価

ヒトEDG-1、EDG-3、EDG-5またはEDG-8遺伝子をそれぞれ過剰発現させたCHO細胞を、10%FBS（ウシ胎児血清）、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびプラスチサイジン（5μg/ml）含有の
10 Ham's F12培地（GIBCO BRL社製）で培養した。培養した細胞を5μM Fura2-AM溶液（10%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、および2.5mM プロベネシド含有のHam's F12培地）中で、37℃、60分間インキュベートした。20mM HEPES緩衝液（pH7.4）および2.5mM プロベネシドを含むHank's液で1回洗浄し、同液に
15 浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム（FDSS6000；浜松ホトニクス（株））にプレートを設定し、30秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験薬（終濃度：1nM～10μM、ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液）を添加し、その5分後にS1P（終濃度：100nM）を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒
20 間隔で測定した（励起波長340nmおよび380nm、蛍光波長500nm）。

化合物の各EDGに対するアゴニスト活性は、評価化合物の代わりにDM
SOを添加したウェルでのS1P刺激でのピーク値をコントロール値（A）
とし、評価化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値（B）とを比較
25 し、細胞内カルシウムイオン[Ca²⁺]_i濃度上昇率を%で、上昇率（%）＝
（B/A）×100で算出した。化合物の各濃度での上昇率を求めEC₅₀値を

算出した。

[結果] 本発明化合物は、EDG-1 アゴニスト活性を示すことがわかった。例えば、実施例 5 および実施例 6 で製造した化合物の EC_{50} 値は、それぞれ 7.8 および $0.25 \mu\text{mol/L}$ であった。

5 生物学の実施例 4 : マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデル

[実験方法]

マウス (雄性 BALB/c) の耳介 (右耳両側) に 1% (w/v) 4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン (以下、オキザロンと略記する。) 溶液を塗布 ($20 \mu\text{L}$) し、初回感作を行った。感作から 7 日後、マウス耳介に 1% (w/v) オキザロン溶液を塗布 ($20 \mu\text{L}$) することにより惹起を行った (Day 0)。さらに Day 2、4、6、8、10、12、14、16 に、Day 0 と同様の操作を繰り返した。被験化合物は溶媒に溶解し、オキザロン塗布前に、経口投与あるいは、右耳両側に塗布 ($20 \mu\text{L}$) した。対照群には溶媒のみを塗布した。被験化合物投与の直前およびオキザロン塗布 24 時間後に、Dialthickness gauge (株) 尾崎製作所) を用いてマウス耳介厚を測定し、マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデルでの有効性の指標とした。

生物学の実施例 5 : アジュバント惹起関節炎モデル

[実験方法]

20 7 週齢の Lewis 雄性ラットもしくは、雌性ラットを用いて評価した。ラット左後肢容積を測定後、アジュバントとして流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウムブチリカム乾燥菌体 (Difco) $500 \mu\text{g}$ /個体を右後肢足蹠皮内に注射し、アジュバント関節炎ラットを作製した。被験化合物を経口投与した群と投与しない群を比較することにより、治療的もしくは、予防的効果を測定した。

生物学の実施例 6 : リン酸化 ERK 測定による EDG-6 シグナリング検出

方法

[実験方法]

- 1 0 % F C S、および Geneticin (2 5 0 μ g / m L) 含有の H a m ' s F
1 2 培地 (GIBCO-BRL 社製) で継代培養した E D G - 6 (S 1 P₄) 受容体
5 発現 C H O 細胞を $5 \times 1 0^5$ cells/well で 6 穴細胞培養プレート (コースター)
に播種し、3 7 ° C、5 % C O₂ 条件下で一晩培養する。培養プレートから培地
を除去し、0.1 % B S A (Fatty acid Free) 含有 H a m ' s F 1 2 培地を培養
プレートに添加し、3 7 ° C、5 % C O₂ 条件下で一晩培養する。培地を除去後、
この培養プレートに、種々の濃度の被検物質を溶解した 0.1 % B S A (Fatty
10 acid Free) 含有 H a m ' s F 1 2 培地を添加し、室温で 1 0 分間反応させる。
培地を除去し、氷冷した P B S で細胞を洗浄後、Lysis buffer (20mmol/L
Tris-HCl pH 7.5、1 % Triton X-100、1mmol/L EDTA、1mmol/L EGTA、
0.5mmol/L Na₃VO₄、50mmol/L NaF、1xComplete Protease inhibitor
Cocktail) を 1 0 0 μ L 添加し、氷上で 5 分間反応させて細胞を溶解する。細
15 胞溶解液の上清に S D S - P A G E サンプルバッファーを加え、1 0 0 ° C で
処理したものを泳動サンプルとし、これを S D S - P A G E で分離し、P V
D F 膜 (BIO-RAD 社、Immuno Blot PVDF membrane) に転写する。この
膜上のリン酸化 E R K を、抗リン酸化 E R K (p42/44 MAPK) ポリクローナ
ル抗体 (Cell Signaling Technology 社、Phospho-p44/42 MAP Kinase
20 (Thr202/Tyr204) Antibody) と反応させ、さらに H R P 標識抗ウサギ I g G
抗体 (Cell Signaling Technology 社) と反応させた後、ECL plus Reagent
(Amersham 社) を用いて発色させたバンドを、Science Imaging System
(FUJI FILM 社、LAS-1000) を用いて検出する。被験物質を添加した群と
添加しない群とを比較することにより、E D G - 6 のシグナリングを検出す
25 ることができる。

[製剤例]

本発明の実施に用いられうる製剤例を以下に示す。

製剤例 1 :

N-[(1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド (100 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (20.0 g)、ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10.0 g) および微結晶セルロース (870 g) を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

製剤例 2 :

10 N-[(1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-イル)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド (200 g)、マンニトール (2 kg) および蒸留水 (50 L) を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレープで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル
15 1 万本を得た。

産業上の利用可能性

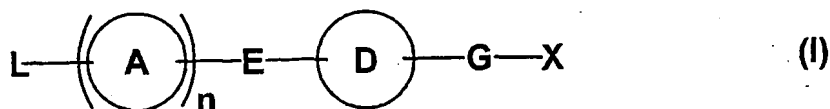
本発明化合物は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

本発明化合物は、S1P 受容体 (特に、EDG-1 および/または EDG-6) 結合能を有する化合物であり、したがって、哺乳動物 (例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等) において、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、自己免疫性糖尿病等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー等)、喘息、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍 (ガン等)、白血

- 病、その他組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、脳卒中、虚血後再灌流障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、うっ
- 5 血性心不全、胸膜炎、DIC、多臓器不全等の各種臓器の虚血性異常および血液透過性亢進異常に伴う浮腫性疾患、とこずれ、火傷、外傷性傷害、炎症性腸疾患、遺伝病、骨粗しょう症、動脈硬化、線維症（例えば、肺線維症、肝線維症等）、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全、腎糸球体硬化症、糖尿病等の予防および／または治療薬として有用である。また本発明化
- 10 合物は、各種臓器、組織および／または細胞の移植に伴う術前、術後および／または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器、組織および／または細胞の生着促進薬としても有用である。さらに本発明化合物は、インビボ (in vivo) においてのみでなく、インビトロ (in vitro) においても細胞の分化促進剤等の調製剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



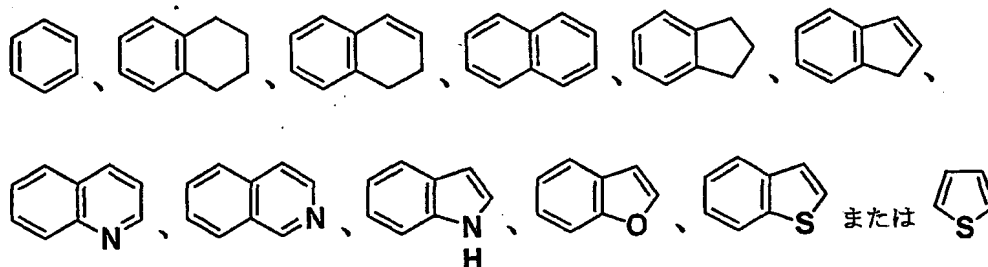
- 5 [式中、環Aおよび環Dはそれぞれ独立して、さらに置換基を有していてもよい環状基を表し、EおよびGはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Lは水素原子または置換基を表し、Xは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む複素環を表し、nは0または1～3の整数を表し、かつnが2以上のとき複数の環Aは同じでも異なってもよい。]
- 10 で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

2. 環Aが、置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 15

3. 環Aが、置換基を有していてもよいベンゼン、オキサジアゾールまたはシクロヘキサン環である請求の範囲2記載の化合物。
- 20

4. 環Dが、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、または1～5個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。
- 25

5. 環Dが、置換基を有していてもよい

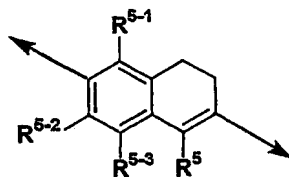


である請求の範囲4記載の化合物。

5

6. 環Dが、置換基を有していてもよいベンゼン、ジヒドロナフタレンまたはナフタレン環である請求の範囲5記載の化合物。

7. 環Dが



10

[式中、 R^5 、 R^{5-1} 、 R^{5-2} および R^{5-3} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、またはC1～8アルキル基を表し、右向き矢印は、Gと結合するものとする。]

である請求の範囲6記載の化合物。

15

8. Eが、(1) 置換されていてもよいC1～8アルキレン基、(2) 置換されていてもよいC2～8アルケニレン基、(3) 酸素原子、(4) 酸化されていてもよい硫黄原子または(5) 置換されていてもよい窒素原子から選ばれる1～8個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～8のスペーサーで

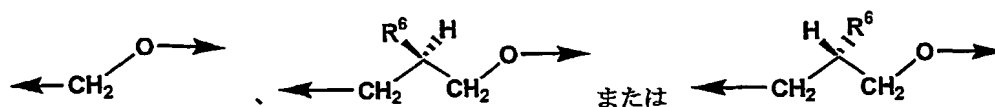
20 ある請求の範囲1記載の化合物。

9. Eが、「－（置換されていてもよいC1～7アルキレン基）－（酸素原子）－」（ただし酸素原子が環Dと結合するものとする。）である請求の範囲8記載の化合物。

5

10. Eが、「－（置換されていてもよいC1～3アルキレン基）－（酸素原子）－」（ただし酸素原子が環Dと結合するものとする。）であって、かつnが1である請求の範囲9記載の化合物。

10 11. Eが表す「－（置換されていてもよいC1～3アルキレン基）－（酸素原子）－」が、



[式中、R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、C1～8アルキル基、または保護されていてもよい水酸基で置換されたC1～8アルキル基を表し、 は、α配置に結合していることを表し、 は、β配置に結合していることを表し、右向き矢印は、環Dと結合するものとする。]

である請求の範囲10記載の化合物。

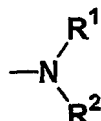
20 12. R⁶がメチル基である請求の範囲11記載の化合物。

13. Gが、主鎖の原子数1～4のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。

25 14. Gが、置換されていてもよいC1～3アルキレン基、置換されてい

てもよいC 2～3アルケニレン基または置換されていてもよいC 2～3アル
キニレン基である請求の範囲1 3記載の化合物。

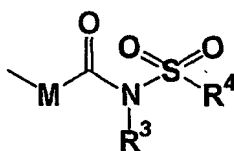
1.5. Xが



5

[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表す。]
である請求の範囲1 記載の化合物。

1 6. R^1 が



10

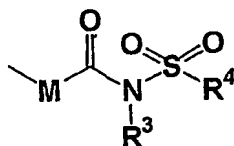
[式中、Mは結合手または置換されていてもよいC 1～4アルキレン基を表
し、 R^3 は水素原子または置換基を表し、 R^4 は置換基を表す。]
である請求の範囲1 5記載の化合物。

15 1 7. Xが、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む
複素環である請求の範囲1 記載の化合物。

1 8. Xが、置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む
4～8員の単環式複素環である請求の範囲1 7記載の化合物。

20

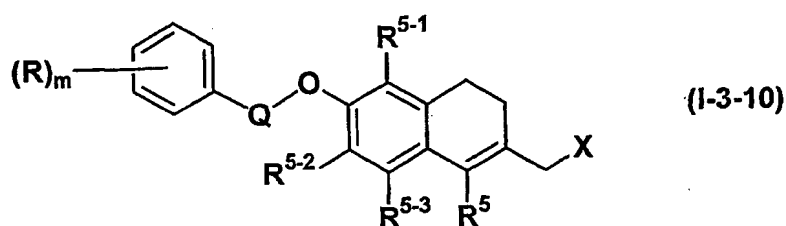
1 9. Xの置換基が



[式中、すべての記号は請求の範囲 16 記載と同じ意味を表す。]

である請求の範囲 17 記載の化合物。

5 20. 一般式 (I-3-10)



[式中、Rは置換基を表し、mは0または1～5の整数を表し、mが2以上のとき、複数のRは同じでも異なってもよく、Qは置換されていてもよいC1～3アルキレン基を表し、その他の記号は請求の範囲 1 および 7 記載

10 と同じ意味を表す。]

で示される化合物である請求の範囲 1 記載の化合物。

21. Rが、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC1～8アルキル基、または置換基を有していてもよいC1～8アルコキシ基である請求の範囲
15 図 20 記載の化合物。

22. R⁵が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、またはC1～8アルキル基である請求の範囲 20 記載の化合物。

20 23. N-({6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)エタンアミン、N-(3-{[(6-{[(2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチ

- ルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル)
 メチル] アミノ} プロパノイル) メタンスルホンアミド、N- (3- { [(6
 - { [(2 S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキ
 シ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル) メチル] アミノ}
 5 プロパノイル) - 3, 5-ジメチル- 4-イソキサゾールスルホンアミド、
 N- [(6- { [(2 S) - 3- (4-フルオロフェニル) - 2-メチルプ
 ロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル) メ
 チル] エタンアミン、N- ({ 6- [3- (4-フルオロフェニル) - 2-
 メチルプロピル] オキシ} - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル}
 10 メチル) エタンアミン、N- ({ 1- [(1-クロロ- 6- { [(2 S) -
 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 3, 4-ジ
 ヒドロ- 2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル} カルボニル) メ
 タンスルホンアミド、N- ({ 1- [(1-クロロ- 6- { [(2 S) - 3
 - (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキシ} - 3, 4-ジヒ
 15 ドロ- 2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル} カルボニル) - 2,
 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド、N- ({ 1- [(1-クロロ- 6
 - { [(2 S) - 3- (4-クロロフェニル) - 2-メチルプロピル] オキ
 シ} - 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジニル}
 カルボニル) - 3, 5-ジメチル- 4-イソキサゾールスルホンアミド、1
 20 - { 6- [(4-イソブチル- 2-メトキシベンジル) オキシ] - 1-メチ
 ル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル} - N, N-ジメチルメタンアミ
 ン、[1- ({ 6- [(4-イソブチル- 2-メトキシベンジル) オキシ]
 - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼ
 チジニル] メタノール、1- ({ 6- [(4-イソブチル- 2-メトキシベ
 25 ンジル) オキシ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル} メ
 チル) - 4- (2-ピリジニル) ピペラジン、2- [4- ({ 6- [(4-

- 5 イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] ピリミジン、または2-[4-({6-[(4-イソブチル-2-メトキシベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -1-ピペラジニル] ピラジンである請求の範囲1記載の化合物。

24. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

10

25. S1P受容体結合剤、免疫抑制剤および/またはリンパ球減少作用剤である請求の範囲24記載の医薬組成物。

26. S1P受容体結合剤が、EDG-1作動剤および/またはEDG-6作動剤である請求の範囲25記載の医薬組成物。

15

27. EDG-1および/またはEDG-6介在性疾患の予防および/または治療剤である請求の範囲24記載の医薬組成物。

28. EDG-1および/またはEDG-6介在性疾患が、臓器、組織および/または細胞の移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、喘息、多臓器不全、虚血後再灌流障害、悪性腫瘍、肺線維症および/または肝線維症である請求の範囲27記載の医薬組成物。

20

29. 臓器、組織および/または細胞の移植に対する拒絶反応が、腎臓、肝臓、心臓、肺、皮膚、角膜、血管、腱、骨、骨髄細胞、神経細胞および/ま

25

たは脾島細胞の移植に対する拒絶反応であり、自己免疫性疾患が全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病および／または膠原病であり、アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎、花粉症および／または食物アレルギーである請求の範囲 28 記載の医薬組成物。

5

30. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T 細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反
- 10 応治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬。

31. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする該哺乳動物における EDG-1 および／
- 15 または EDG-6 介在性疾患の予防および／または治療方法、免疫抑制方法および／またはリンパ球減少方法。

32. EDG-1 および／または EDG-6 介在性疾患の予防および／または治療剤、免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤を製造するための請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。
- 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C217/60,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C217/60,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/92068 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 November, 2002 (21.11.02), Claims; examples	1-6, 8, 9, 13-15, 24-30, 32
A	& EP 1391199 A1 & JP 2002-588985 A & US 2004/224941 A1	7, 10-12, 16-23
X	WO 98/38156 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 03 September, 1998 (03.09.98), Claims; examples	1-5, 8-11, 13-15, 24 6, 7, 12, 16-19, 20-23, 25-30, 32
A	& JP 11-80098 A & EP 971878 A1 & US 2002/32189 A1	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 September, 2005 (13.09.05)Date of mailing of the international search report
04 October, 2005 (04.10.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011872

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 03/55521 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 July, 2003 (10.07.03), Claims; examples & JP 2003-252795 A & EP 1459764 A1 & US 2005/85553 A1	1-5, 8-11, 13-15, 24 6, 7, 12, 16-19, 20-23, 25-30, 32
P, X P, A	WO 2004/96752 A1 (NOVARTIS AG), 11 November, 2004 (11.11.04), Claims; examples (Family: none)	1-6, 8, 13-15, 25-30, 32 7, 9-12, 16-23
P, X P, A	WO 2004/96757 A1 (NOVARTIS AG), 11 November, 2004 (11.11.04), Claims; examples (Family: none)	1-6, 8-11, 13-15, 24-30, 32 7, 16-23
P, X P, A	WO 2005/20882 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 March, 2005 (10.03.05), Claims; examples (Family: none)	1-15, 17, 18, 20-22, 24-30, 32 16, 19, 23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011872

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/135, 31/137, 31/166, 31/197, 31/27, 31/275, 31/341, 31/381, 31/39, 31/397, 31/40, 31/401, 31/4025, 31/407, 31/415, 31/4164, 31/42, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/472, 31/4725, 31/495, 31/496, 31/5375, 31/54, 31/55, 31/551, A61P1/16, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/02, 19/02, 19/10, 21/04, 29/00, 31/04, 35/00, 35/02, 37/00, 37/02, 37/08, 43/00, C07C235/34, 235/38, 235/60, 255/16, 255/60, 271/22, 311/16, 311/51, C07D205/04, 207/08, 207/12, 207/14, 207/16, 211/44, 213/36, 213/40, 213/71, 213/74, 213/85, 215/18, 215/26, 217/26, 231/38, 233/44, 241/08, 243/08, 261/10, 263/24, 265/30, 271/06, 277/04, 295/08, 295/16, 307/14, 307/52, 317/58, 333/20, 413/04, 413/12, 471/04, 487/08, 491/113

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/135, 31/137, 31/166, 31/197, 31/27, 31/275, 31/341, 31/381, 31/39, 31/397, 31/40, 31/401, 31/4025, 31/407, 31/415, 31/4164, 31/42, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/472, 31/4725, 31/495, 31/496, 31/5375, 31/54, 31/55, 31/551, A61P1/16, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/02, 19/02, 19/10, 21/04, 29/00, 31/04, 35/00, 35/02, 37/00, 37/02, 37/08, 43/00, C07C235/34, 235/38, 235/60, 255/16, 255/60, 271/22, 311/16, 311/51, C07D205/04, 207/08, 207/12, 207/14, 207/16, 211/44, 213/36, 213/40, 213/71, 213/74, 213/85, 215/18, 215/26, 217/26, 231/38, 233/44, 241/08, 243/08, 261/10, 263/24, 265/30, 271/06, 277/04, 295/08, 295/16, 307/14, 307/52, 317/58, 333/20, 413/04, 413/12, 471/04, 487/08, 491/113

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011872

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 31 involves methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C217/60,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C217/60,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/92068 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.11.21, 請求の範囲, 実施例 & EP 1391199 A1 & JP 2002-588985 A & US 2004/224941 A1	1-6,8,9,13-15,2 4-30,32 7,10-12,16-23
X A	WO 98/38156 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.09.03, CLAIMS, EXAMPLES & JP 11-80098 A & EP 971878 A1 & US 2002/32189 A1	1-5,8-11,13-15, 24 6,7,12,16-19,20 -23,25-30,32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.09.2005

国際調査報告の発送日

04.10.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3036

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/55521 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003.07.10, 請求の範囲, 実施例	1-5,8-11,13-15, 24
A	& JP 2003-252795 A & EP 1459764 A1 & US 2005/85553 A1	6,7,12,16-19,20 -23,25-30,32
P, X	WO 2004/96752 A1 (NOVARTIS AG) 2004.11.11, 請求の範囲, 実施例	1-6,8,13-15,25- 30,32
P, A	(ファミリーなし)	7,9-12,16-23
P, X	WO 2004/96757 A1 (NOVARTIS AG) 2004.11.11, 請求の範囲, 実施例	1-6,8-11,13-15, 24-30,32
P, A	(ファミリーなし)	7,16-23
P, X	WO 2005/20882 A2 (小野薬品工業株式会社) 2005.03.10, 請求の範囲, 実施例	1-15,17,18,20-2 2,24-30,32
P, A	(ファミリーなし)	16,19,23

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲31 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲31は、治療による人体の処置方法を含むものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査を行うことができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl.⁷

A61K31/135, 31/137, 31/166, 31/197, 31/27, 31/275, 31/341, 31/381, 31/39, 31/397, 31/40, 31/401, 31/4025, 31/407, 31/415, 31/4164, 31/42, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/472, 31/4725, 31/495, 31/496, 31/5375, 31/54, 31/55, 31/551, A61P1/16, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/02, 19/02, 19/10, 21/04, 29/00, 31/04, 35/00, 35/02, 37/00, 37/02, 37/08, 43/00, C07C235/34, 235/38, 235/60, 255/16, 255/60, 271/22, 311/16, 311/51, C07D205/04, 207/08, 207/12, 207/14, 207/16, 211/44, 213/36, 213/40, 213/71, 213/74, 213/85, 215/18, 215/26, 217/26, 231/38, 233/44, 241/08, 243/08, 261/10, 263/24, 265/30, 271/06, 277/04, 295/08, 295/16, 307/14, 307/52, 317/58, 333/20, 413/04, 413/12, 471/04, 487/08, 491/113

B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl.⁷

A61K31/135, 31/137, 31/166, 31/197, 31/27, 31/275, 31/341, 31/381, 31/39, 31/397, 31/40, 31/401, 31/4025, 31/407, 31/415, 31/4164, 31/42, 31/421, 31/422, 31/4245, 31/426, 31/437, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/47, 31/472, 31/4725, 31/495, 31/496, 31/5375, 31/54, 31/55, 31/551, A61P1/16, 9/00, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 17/02, 19/02, 19/10, 21/04, 29/00, 31/04, 35/00, 35/02, 37/00, 37/02, 37/08, 43/00, C07C235/34, 235/38, 235/60, 255/16, 255/60, 271/22, 311/16, 311/51, C07D205/04, 207/08, 207/12, 207/14, 207/16, 211/44, 213/36, 213/40, 213/71, 213/74, 213/85, 215/18, 215/26, 217/26, 231/38, 233/44, 241/08, 243/08, 261/10, 263/24, 265/30, 271/06, 277/04, 295/08, 295/16, 307/14, 307/52, 317/58, 333/20, 413/04, 413/12, 471/04, 487/08, 491/113